

Gisela Schulte-Daxböck

**INGESTIVES VERHALTEN
UND KÖRPERGEWICHT WÄHREND
CHRONISCHER NICOTINZUFUHR UND NACH
ENTZUG**

EINE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

1982

Ans. des Institut für Pharmazie und Toxikologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Leitung: Prof. Dr. med. F. H. J. Janssen)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. med. F. H. Kemper)

**INGESTIVES VERHALTEN
UND KÖRPERGEWICHT WÄHREND
CHRONISCHER NICOTINZUFUHR UND NACH
ENTZUG**

EINE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor rerum medicinalium
der Fachbereiche
5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Gisela Schulte-Daxböck, geb. Daxböck
aus Wuppertal

1982



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:

Prof. Dr. med. H. J. Kühle

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Opitz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. G. Beinbrech

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 1982

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent: Prof. Dr. med. K. Opitz

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. G. Beinbrech

Z u s a m m e n f a s s u n g

Schulte-Daxböck, Gisela

INGESTIVES VERHALTEN UND KÖRPERGEWICHT WÄHREND CHRONISCHER NICOTINZUFUHR UND NACH ENTZUG - EINE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

Ratten lehnen Nicotin-haltige Lösungen im allgemeinen ab, wenn ihnen gleichzeitig Wasser zur Verfügung steht, bzw. reduzieren ihre Trinkmengen auf ein Minimum, wenn die Lösung die einzige Flüssigkeitsquelle darstellt. Im ersten experimentellen Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, daß diese Verminderung auf geschmackliche Aversion zurückzuführen ist. Davon ausgehend wurde eine Methode zur oralen chronischen Nicotinzufuhr entwickelt, die auf dem Zusatz eines besonderen Geschmackskorrigens¹ beruht: Herba santa. Im zweiten experimentellen Teil wurde mit Hilfe dieser Methode in mehreren Versuchsreihen der Einfluß der chronischen Nicotinzufuhr auf die Nahrungs- und Trinkwasseraufnahme und das Körpergewicht untersucht, wobei besonderes Interesse dem Geschehen nach dem Entzug galt. Bei schrittweise gesteigertem Nicotin-gehalt des Trinkwassers nahmen die Trinkmengen nicht ab, anfänglich waren sie sogar vergrößert. Die Nahrungsaufnahme ging zurück, normalisierte sich aber bald. Konsekutiv sank das Körpergewicht auf ein niedrigeres Niveau. Nach dem Entzug wurden eine kurzfristige Hyperphagie und Hyperdipsie sowie eine besondere Vorliebe für die Geschmacksqualität "süß" beobachtet. Ein zu verzeichnender rapider Körpergewichtszuwachs erwies sich als unabhängig vom Futterkonsum und ist wahrscheinlich auf eine verbesserte Nahrungsverwertung durch Stoffwechselumstellung zurückzuführen. Nicotin-behandelte Tiere erreichen jedoch nicht mehr das Körpergewicht ad libitum gefütterter Kontrolltiere.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 1982

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Physiologie der Nahrungsaufnahme	7
2.1 Bedeutung von Geruch und Geschmack	7
2.2 Regulation von Hunger und Sättigung	10
2.2.1 Neurale Regulation	10
2.2.2 Hormonale Faktoren der Regulation	14
2.2.3 Einfluß circadianer Rhythmen	18
2.2.4 Pharmakologische Beeinflussung	20
2.3 Nahrungsaufnahme und Körpergewicht	24
3. Wirkungen des Nicotins	28
3.1 Pharmakokinetik	30
3.2 Toleranz, Abhängigkeit und Entzug	32
3.3 Zentrale Wirkungen	38
3.4 Metabolische Wirkungen	40
3.5 Hormonale Wirkungen	43
3.6 Wirkungen auf Geruch und Geschmack	44
3.7 Wirkungen auf die Flüssigkeitsaufnahme	46
3.8 Wirkungen auf Nahrungsaufnahme und Körpergewicht	47
4. Experimenteller Teil I: Zum Modell der chronischen Nicotinzufuhr bei Ratten	50
4.1 Kriterien eines geeigneten Modells für Studien der chronischen Nicotinzufuhr bei Ratten	50
4.2 Allgemeine Versuchsbedingungen	54
4.3 Eigene methodische Untersuchungen	56
4.3.1 Einfluß des pH-Wertes	56
4.3.2 Einfluß der Viskosität	58
4.3.3 Einflüsse hedonischer Art	59

	Seite
4.3.4 Einfluß einschleichender Konzentrationen	65
4.3.5 Einfluß einer "forced-choice-period" auf das nachfolgende Aufnahmeverhalten	68
4.3.6 Einfluß einer durch ZnSO_4 bewirkten Anosmie	70
4.3.7 Einfluß der Entfernung der großen Speicheldrüsen	72
4.3.8 Einfluß eines Geschmackskorrigens' (Herba santa)	76
4.4 Generaldiskussion	79
5. Experimenteller Teil II: Zum ingestiven Verhalten und Körpergewicht	82
5.1 Empirische Erhebungen	82
5.2 Tierexperimentelle Untersuchungen	87
5.2.1 Beschränkungsfreies Modell	87
5.2.2 "Pair-feeding, pair-drinking"-Modell	91
5.2.3 "Effizienz"-Modell	97
5.3 Generaldiskussion	100
6. Analytik	107
6.1 Zur Stabilität des Nicotins in der Trinkflüssigkeit	107
6.2 Blutspiegel unter oraler Nicotinzufuhr in Herba santa	110
7. Zusammenfassung	112
8. Literaturverzeichnis	115
9. Lebenslauf	148
10. Danksagung	149

1. Einleitung und Problemstellung

Verfolgt man die betrachtenswerte Geschichte des Tabaks (s. u. a. LEWIN 1927) im Hinblick auf seine heutige Verbreitung und gewohnheitsmäßige Anwendung, so ist schwer vorstellbar, daß sein Siegeszug erst 1492 mit der Entdeckung Amerikas durch Columbus begann. Seitdem erfuhren die rotblühende *Nicotiana tabacum* L. und die gelbblühende *Nicotiana rustica* L. eine unfassbare Ausweitung vom eng umgrenzten Feld religiöser Zeremonien und Krankenheilungen zum meistgebrauchten Genußgift: allein 1980 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 160 993 Mio Stück Zigaretten im Produktionswert von 4 325 000 000 DM hergestellt. Das entspricht einem durchschnittlichen Verbrauch von 2085 Stück pro Einwohner (Statistisches Jahrbuch 1981); bis September 1981 wurden gegenüber dem Vorjahreszeitraum 2 % mehr Zigaretten und gar 22 % mehr Feinschnitt-Tabak zum Selbstdrehen konsumiert. Wie lieb und teuer dem Raucher sein "Vergnügen" ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß der Preisindex für Tabakwaren in dieser Zeit stärker stieg als die Lebenshaltungskosten. Doch weder diese finanzielle Barriere, noch das seit 1975 bestehende Verbot der Fernseh- und Rundfunkwerbung für Tabakwaren, noch mahnende Aufklärungsaktionen über gesundheitliche Risiken sowie die Anbringung eines Warnaufdrucks auf Zigarettenpackungen und in Werbeanzeigen konnten diese Entwicklung verhindern. Es wird immer weiter geraucht, in steigendem Maße auch von Frauen und Jugendlichen. Die sich daraus ergebenden Probleme sind immens.

Dabei fing alles so harmlos an: als Heil- und Zierpflanze brachten spanische und portugiesische Abenteurer die Tabakpflanze nach Europa. Ironie des Schicksals: sie, der krebshheilende Wirkung zugesprochen wurde, scheint das Krebsrisiko selbst bei Passiv-Rauchern akut zu erhöhen (HIRAYAMA 1981).

Ihren Namen erhielt sie nach dem französischen Gesandten in Portugal, JEAN NICOT (1530 - 1600), der wesentlich zu ihrer Verbreitung beitrug und sie CATHARINA VON MEDICI mit dem Hinweis empfahl, daß bei Gebrauch "... ihre Untertanen leicht zu regieren seien" (zit. n. LARSON/SILVETTE 1965). War die Kenntnis des Genusses dieser Pflanze durch den Vorgang des Rauchens auch gleich mit der Pflanze nach Europa gekommen, so gab es diesen Begriff selbst doch erst im 17. Jahrhundert. Bis dahin begnügte man sich mit der Analogie des Trinkens: man sprach von "Rauchtrinken" und "trockener Trunkenheit" (zit. n. STEPNEY 1980). Dieser Hilfskonstruktion liegt jedoch mehr als ein bloßes, unfäßbares Novum zugrunde - nämlich eine durchaus reale, pharmakologische Wirkungsweise.

Der Hauptwirkstoff des Tabaks, das erst 1828 von den Heidelberger Studenten REIMANN und POSSELT entdeckte Nicotin, läßt sich in seiner Wirkungsweise eher mit dem Alkohol als mit anderen Genußgiften wie dem Coffein vergleichen. Beiden gemein ist neben ihrer zunächst stimulierenden, dann sedierenden Wirkung der Umstand der Gewöhnung, die den Genuß erst ermöglicht. Indessen sieht die Medizin des 17. und 18. Jahrhunderts den Tabak als trockenen Stoff, der den Körper vornehmlich austrocknet, eine Vorstellung, die auf dem antiken Schema der vier Temperamente und Körpersäfte beruht. Und schon hier findet sich der Hinweis, daß Tabak "... den Leib dünn und mager macht" (zit. n. SCHIVELBUSCH 1980).

Doch erfolgt der Siegeszug des Tabaks keineswegs reibungslos - im Gegenteil. Staat und Kirche nehmen den Kampf dagegen auf: aus religiösen, moralischen, ästhetischen - aber nicht aus medizinischen - Gründen. 1691 steht in Lüneburg noch die Todesstrafe auf Rauchen; die Aufhebung des Rauchverbotes - zuletzt nur noch an feuergefährlichen und öffentlichen Orten gültig - erfolgt in Preußen erst 1848. Die rigorose

Öffentliche Verfolgung endet jedoch in dem Moment, da sich die immensen steuer- und wirtschaftspolitischen Möglichkeiten abzeichnen. Die Tabaksteuer wird und ist bis heute ein wesentlicher Wirtschaftsfaktor mit entsprechender Lobby.

Während bislang vom Rauchen als der verbreitetsten Form des Tabakgenusses die Rede war - als Pfeife, Zigarre, Zigarillo und Zigarette -, so stehen dem doch vielfältige weitere Möglichkeiten gegenüber. Das Rokoko präferiert das Schnupfen, der rauhe Seefahrer das Kauen des Tabaks. Dementsprechend wandeln sich auch die Tabaksorten: *Nicotiana tabacum* - nach dem Hauptanbaugebiet auch Virginiatobak genannt - wird zur wichtigsten, am meisten kultivierten Art, *Nicotiana rustica* bleibt dem "Priem" vorbehalten.

Mit der Erfindung der Zigarettenmaschine 1880 (LANCET 1957) folgt eine räumliche und soziale Expansion, die nahezu überall ihre Spuren hinterläßt: in der Emanzipationsbewegung, dem Rauchzimmer mit eigens dafür geschaffener Kleidung ("Smoking") und einer neuen sprachlichen Zeiteinheit: der Zigarettenlänge. Doch im gleichen Maße mit seiner Verbreitung steigt auch das wissenschaftliche Interesse an diesem Phänomen. Man beschäftigt sich mit dem Tabak und seinen Inhaltsstoffen, sowohl in physio-pathologischer wie psychosozialer Hinsicht. Die 50er Jahre bringen endlich Einsicht in die kausale Verknüpfung zwischen Rauchen und Lungenkrebs, im Tabakrauch werden (prä-)cancerogene polyzyklische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine identifiziert. In der Folge wird der Bezug zwischen inhalierendem Rauchen, kardio-vasculären und chronischen Atemwegs-Erkrankungen deutlich, an denen auch die neuen, veränderten Produktionsmethoden mitschuldig sind. Während der ursprüngliche, luftgetrocknete Tabak einen alkalischen Rauch erzeugt, der eine Nicotinresorption über nasale und buccale Mucosa ermöglicht, be-

sitzen die neuen Tabake aziden Rauch - und werden inhaliert. Denn relevanter Bestandteil mit Abhängigkeitspotential ist das Nicotin (KOZLOWSKI 1980), und seine pharmakologischen Effekte sucht der Raucher. Diese sehr subjektiven im ZNS ausgelösten Wirkungen werden durch die intermittierende Zug- um Zug-Zufuhr und damit die in kurzen Abständen anflutenden bolusartigen Nicotinschübe beeinflusst; letztere scheinen die Abhängigkeit noch zu verstärken. Wie stark die abhängige Bindung ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß zwar drei von vier Rauchern erklären aufgeben zu wollen, doch nur einer von diesen vier es vor dem 60. Lebensjahr endgültig schafft (RUSSELL u. FEYERABEND 1978). Dazu mag einerseits die Angst vor Entzugssymptomen - seien sie psychischer oder psychosomatischer Natur - beitragen, andererseits, in unserer so figurbewußten Zeit, aber auch die durch das Rauchen gegebene Möglichkeit der Körpergewichtsregulation. So berichtet LITTLE (1964) von einer Umfrage, in der 20 % aller Befragten angaben zu rauchen, weil es ihren Appetit vermindere und so helfe, ihr Gewicht zu halten. Wenn diese Art der Untersuchung auch weit von einer wissenschaftlichen Erkenntnisfindung entfernt ist, spiegelt sie doch die praktische Erfahrung einer Vielzahl von Betroffenen wider. Tatsächlich scheint eine negative Korrelation zwischen Rauchen und Körpergewicht zu bestehen (SCHÄR 1969), eine Tatsache, die im allgemeinen auf einen erhöhten Grundumsatz sowie die glycogenolytische und lipolytische Wirkung des Nicotins zurückgeführt wird (s. u. a. SPOHR et al. 1979, KHOSLA u. LOWE 1971). Der nach Nicotin-Abstinenz oftmals zu verzeichnende Gewichtszuwachs würde demnach zu einem "problematischen Erfolg" mit unter Umständen abschreckender Wirkung (WHO 1975).

Doch was ist die Ursache dieser vielzitierten Gewichtszunahme? Diskutiert werden einerseits metabolische Veränderungen, die auch ohne zusätzliche Energieaufnahme zu einer

Erhöhung des Körpergewichtes führen würden (BLITZER et al. 1977, COMSTOCK u. STONE 1972, GLAUSER et al. 1970, KHOSLA u. LOWE 1971, WYNDER et al. 1967), andererseits Paradigmen des oralen Ersatzes in Form von Süßigkeiten, Kaugummi oder allgemein erhöhter Essenslust. Dies spiegelt die Schwierigkeit wider, auftretende Abstinenzsyndrome einzuordnen in psychische, psychosomatische und physische Erscheinungen.

Klarheit darüber erhielt man am ehesten durch eine die tatsächlichen Gegebenheiten in bezug auf Dauer, Dosis und Applikationsform imitierende tierexperimentelle Untersuchung. Ein solches Vorhaben scheiterte jedoch bislang an zwei Hindernissen: einerseits bereitet die Auslösung von Abhängigkeit und Toleranz zumindest gegenüber einigen Nicotin-Wirkungen Schwierigkeiten. Um sicherzustellen, daß das Nicotin selbst für die beschriebenen Effekte verantwortlich zu machen ist, muß es über längere Zeiträume praktisch kontinuierlich ohne schädliche Begleitstoffe zugeführt werden. Um die beim Raucher auftretenden Bedingungen zu simulieren, kommt hierzu nur die orale Zufuhr in Frage, denn die inhalative Nicotinverabreichung ist aus technischen Gründen kaum möglich. Hier verbirgt sich jedoch eine weitere Problematik: Nicotin im Trinkwasser wird durch seinen bitter-scharfen Geschmack schon in sehr niedrigen Konzentrationen von Ratten wahrgenommen und zeigt deutlich aversive Wirkung: die Trinkmengen gehen drastisch zurück (NAQUIRA u. ARQUEROS 1978). Somit war es bislang nicht möglich, zwischen pharmakodynamisch und aversiv bedingter Reduzierung der Trinkmengen zu unterscheiden und die Veränderungen in Nahrungsaufnahme und Gewicht - auch und gerade nach Entzug - eindeutig zu interpretieren.

Ziel dieser Dissertation war es nun, eine Methodik zu entwickeln, die eine Verminderung der Trinkmenge aufgrund aver-

siver - durch Geruch oder Geschmack des Nicotins verursachte - Reaktionen ausschließt und diese Möglichkeit dann zur Langzeitbehandlung von Ratten mit Nicotin zu nutzen. Besonderes Augenmerk sollte dabei Veränderungen des ingestiven Verhaltens sowie des Körpergewichtes nach Entzug gelten, um zum Verständnis des Abstinenzgeschehens beizutragen und eine methodische Hilfe zur weiteren Erforschung der Nicotinabhängigkeit zu geben.

2. Physiologie der Nahrungsaufnahme

Für die Regulation des Körpergewichtes ist eine auf die Energiebilanz abgestimmte Aufnahme von Nahrung und Flüssigkeit von entscheidender Bedeutung. Nur wenn diese Bilanz ausgeglichen ist - d. h. lediglich kurzfristig den Sollwert über- oder unterschreitet -, bleibt auch das Gewicht konstant; schon relativ geringe Abweichungen vom Sollwert können auf lange Sicht zu erheblichen Verschiebungen führen - meistens in Richtung Übergewicht.

Dabei ist außer den Regulationsmechanismen Hunger und Sättigung der Appetit von entscheidender Bedeutung. Während nämlich Hunger eine physische Reaktion auf Nahrungsmangel darstellt, die mit psychischen Faktoren wie Unruhe und Unlust gekoppelt ist, erweist sich der Appetit als ein gerichtetes Verlangen nach einer bestimmten Speise und wird wesentlich von Geruch, Geschmack und Aussehen dieser Speise bestimmt. Die Regulation von Hunger, Sättigung und Appetit - seit langem Ziel wissenschaftlicher Untersuchungen - stellt sich als vielschichtiges, komplexes System mit einer Fülle von Variablen dar. Bislang sind selbst die Loci der Entstehung von Hunger und Durst letztendlich ungeklärt. Versuche von NOVIN et al. (1972) lassen eine Beteiligung der Leber vermuten sowie Rezeptoren im Bereich des Fornicalorgans zur Auslösung des Durstgefühles (SIMPSON u. ROUTTENBERG 1973).

2.1 Bedeutung von Geruch und Geschmack

Während die Rolle hereditärer und metabolischer Faktoren für die Regulation der Nahrungsaufnahme Gegenstand eingehender Forschung und Diskussion ist, wurde dem Einfluß der funk-

tionsmäßig verknüpften Geruchs- und Geschmackssensationen nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Dabei erweist sich Schmackhaftigkeit - eine Mischung aus den vier Geschmacksmodalitäten, Geruch, Konsistenz und Temperatur einer Speise - genauso wie der optische Anreiz in seinem Einfluß auf das Ausmaß der Nahrungsaufnahme als nicht unerheblich (ANAND u. BROBECK 1951).

So zeigen die elektrophysiologischen Versuche von ROLLS et al. (1976) ein korrespondierendes Ansprechen definierter Neurone im Bereich des lateralen Hypothalamus [LH] - insbesondere bei bevorzugten Speisen - zu Geschmack oder Aussehen. Auch zum ventromedialen Hypothalamus [VMH] bestehen offensichtlich enge Beziehungen: bei Läsionen in diesem Bereich trägt die zusätzliche Ausschaltung des Geruchssinns wesentlich zur Ausprägung einer Obesitas bei (LARUE u. LE MAGNEN 1970).

EPSTEIN (1967) vermutet in diesem Zusammenhang, daß gerade bei Tieren, die nur wenig Hunger empfinden - wie nach VMH-Läsionen -, Geschmack von entscheidender Bedeutung als Faktor der Motivation zur Nahrungsaufnahme ist.

Neben der Motivation stellen Identifikation und Selektion der Nahrungsbestandteile wesentliche Punkte der Einflußnahme dar, insbesondere bei defizitärer Ernährung wie bei einer Proteinmangeldiät (ROGERS u. LEUNG 1977) oder Vitamin B - Mangel (HARRIS et al. 1933).

Doch nicht nur Präferenz findet Anhalt bei Geruch oder Geschmack, auch Aversionen sind eng mit ihnen verknüpft, insbesondere, was die Geschmacksmodalität "bitter" betrifft. FISCHER u. GRIFFIN (1964) konnten zeigen, daß die Abneigung gegen Speisen in dem Maße steigt, mit der die Geschmacks-

schwelle für Bitteranteile wie Chinin sinkt. Dabei ist die Schwellenkonzentration der Geschmacksknospen - die trotz vier unterschiedlicher Geschmacksmodalitäten keine histologischen Unterschiede aufweisen - je nach Substanz verschiedenen (s. Tab. Nr. 1).

Tabelle Nr. 1:

Schwellenkonzentrationen einiger Stoffe der Geschmacksempfindung "bitter" beim Menschen

Strychnin-hydrochlorid	$1.6 \times 10^{-6} \text{ M}$
Nicotin	$1.9 \times 10^{-5} \text{ M}$
Chinin-sulfat	$8 \times 10^{-5} \text{ M}$

Die Geschmacksschwelle ist hierbei positiv korreliert zur biologischen Aktivität des Stoffes und beinhaltet damit lebenswichtige Information¹. Inwieweit diese Information "empfangen" und somit verwertet werden kann, hängt nicht zuletzt auch von Zusammensetzung und Umfang des Speichels (CATALANOTTO u. SWEENEY 1972, 1973) sowie der Verarbeitung im limbischen System ab. Zwar haben die Geruchsrezeptoren keine direkte Verbindung zu Thalamus und Neocortex wie die Geschmackrezeptoren, doch enden ihre Bahnen in den cortico-medialen Nuclei des amygdalen Komplexes - einem Gebiet, das direkt mit Aktivitäten der Nahrungsaufnahme verbunden ist. So führt eine Reizung der Nuclei amygdalae zu Kau- und Leckbewegungen, während Läsionen mäßige Hyperphagie verursachen.

¹ Sogar chemische Modifikationen werden dabei unterschieden: Chlorpromazin weist einen höheren Schwellenwert auf als sein Sulphoxid, das toxischer ist (OPITZ 1962).

Amygdalektomie bewirkt sogar die Aufnahme von Speisen, die sonst zurückgewiesen werden (PRIBRAM u. BAGSHAW 1953). Die Schmackhaftigkeit der angebotenen Nahrung spielt eine besondere Rolle nach Läsionen des Hypothalamus ("finickiness" s. u. a. CARLISLE u. STELLAR 1969). Dabei fällt besonders die Empfindlichkeit gegenüber bitter schmeckenden Bestandteilen ins Gewicht, die zu einer Verminderung der pro Mahlzeit aufgenommenen Nahrungsmenge führt (TEITELBAUM 1955).

Die Tatsache, daß Versuchstiere (Ratten) über lange Zeiträume in der Lage sind, ihr Körpergewicht ungeachtet äußerer Faktoren wie Nahrungsangebot, Temperatur etc. konstant zu halten, wird im allgemeinen als Hinweis auf die entscheidende Bedeutung der mit der Futteraufnahme verbundenen metabolischen Signale angesehen. In diesem Zusammenhang ist es erstaunlich, daß eine Durchtrennung des Trigeminus nach MILLER (1981) zu einer schwerwiegenden Störung in der Kontrolle führt, charakterisiert durch eine Abnahme der Gesamtfuttermenge sowie ungenügender Motivation zur Nahrungsaufnahme. Dabei bleiben bei diesem Eingriff die Hauptgeschmacksleitungen von Zunge - Chorda tympani und Glossoparyngeus - sowie Pharynx - Vagus - unbeeinträchtigt. Da eine motorische Verschlechterung ausgeschlossen werden kann, steht dieser Befund im Widerspruch zur Hypothese der unmittelbaren metabolischen Kontrolle.

2.2 Regulation von Hunger und Sättigung

2.2.1 Neurale Regulation

Der erste Versuch einer kausalen Verknüpfung von beobachteter Obesitas und diagnostizierter Hypothalamusschädigung wurde 1840 von MOHR unternommen. Erst die entscheidende Ver-

Öffentlichung von FRÖHLICH 1901 aber lenkte den Blick auf die neuralen Verknüpfungen. Die Rolle des Hypothalamus - mittlerweile als Organ der "Hömoöostase" bezeichnet - in der Regulation von Hunger und Sättigung wurde dann schon in den ersten Pilot-Versuchen auf diesem Gebiet deutlich.

Die Forschung bediente sich im wesentlichen dreier verschiedener Methoden, um Veränderungen in der Futter- und Flüssigkeitsaufnahme hervorzurufen: dem Setzen definierter Läsionen, der elektrischen Stimulation bestimmter Hirnareale sowie der pharmakologischen Beeinflussung. Entsprechend vielfältig und teilweise widersprüchlich sind die Resultate, zumal bis heute Unklarheit über die den Hunger auslösenden Veränderungen, Signale und Rezeptoren herrscht, und keine der drei großen Hypothesen von BROBECK (1948), MAYER (1953) und KENNEDY (1953) in der Lage ist, eine umfassende und befriedigende Erklärung zu liefern. Vielmehr mußte die diesen Theorien zugrunde liegende Vorstellung eines einfachen feed-back-Modells nach und nach einem vielschichtigen, komplizierten System aus regulierenden und nicht-regulierenden, aus neuralen, humoralen und metabolischen Faktoren weichen.

Die ersten gezielten Läsionsversuche wurden von HETHERINGTON und RANSON 1942 durchgeführt. Sie zeigten die Bedeutung der Nuclei ventromediales hypothalami für die Regulation der Nahrungsaufnahme: eine Läsion dieses Gebietes führte zu ausgeprägter Hyperphagie und daraus resultierender Obesitas in Kombination mit Hyperinsulinismus - ein Befund, der, an Rodentia erhoben, seine Gültigkeit auch für den Menschen hat (REEVES u. PLUM 1969). Unilaterale VMH-Läsionen zeigen erwartungsgemäß weit weniger Effekte (MAYER u. BARNETT 1955).

Hyperphage VMH-Tiere werden häufig als in ihrer Nahrungsaufnahme verändert beschrieben: sie zeigen weniger Neigung,

zum Nahrungserwerb eine Anstrengung auf sich zu nehmen als intakte Tiere (s. u. a. PANKSEPP u. DICKINSON 1972). Hierin kommt ein gerichteter Nahrungstrieb zum Ausdruck, der in seiner Abhängigkeit von der Schmackhaftigkeit der angebotenen Nahrung und ihrem anstrengungslosen Erhalt starke Ähnlichkeit mit dem Appetit hat. KING (1980) führt diese Veränderungen jedoch auf zwei Dysfunktionen zurück - eine aufgrund der Obesitas, die andere als direkte Folge des Eingriffs - die als Artefakte und nicht als ein spezifisches Hunger- oder Durstverhalten anzusehen sind. Dennoch scheinen VMH-Läsionen mit einer Hyperreaktivität auf die sensorische Qualität des Futters einherzugehen (TEITELBAUM 1955). Im Gegensatz dazu verursachen amygdaloide Schädigungen zwar nur mäßige Hyperphagie, dabei aber die unterschiedslose Aufnahme aller Arten von Futter.

Der Einfluß des VMH erstreckt sich auch auf die Energieaufnahme mit der Nahrung und die Regulation des Körpergewichtes, allerdings mit unterschiedlichem Einflußvermögen. So scheint er bei männlichen Ratten weniger wirksam als bei weiblichen zu sein (NANCE u. GORSKI 1975). Diese Region wurde daher in erster Linie als Langzeit-Zentrum zu Einstellung der kalorischen Balance und des Körpergewichtes angesehen (PANKSEPP u. NANCE 1972). Hierfür spricht auch, daß Tiere mit VMH-Läsionen nach einer dynamischen Phase mit häufigen Mahlzeiten und entsprechender Gewichtszunahme wieder in eine statische Phase mit Normophagie zurückkehren und sich das Körpergewicht so auf einem höheren Niveau einpendelt (TEITELBAUM u. CAMPBELL 1958).

Elektrische Stimulation dieser Areale führt dagegen zur Aphagie (WYRWICKA u. DOBRECKA 1960). Sie ist begleitet von einem Aktivitätsanstieg der an der Gluconeogenese beteiligten Phenylpyruvat-carboxylase; gleichzeitig wird die glyco-

lytische Pyruvatkinase unterdrückt. Entsprechend zeigt eine Stimulation des lateralen Hypothalamus eine Aktivitätsabnahme der Phenylpyruvat-carboxylase; die Pyruvatkinase bleibt unbeeinflusst (SHIMAZU u. OGASAWARA 1975).

Weitere Läsionsversuche beschäftigten sich mit dem Einfluß des lateralen Hypothalamus [LH]. ANAND et al. (1951) sowie WILLIAMS und TEITELBAUM (1959) zeigten, daß eine bilaterale Ausschaltung des LH zu Aphagie und Adipsie führt, selbst wenn das Versuchstier förmlich in Futter "watete". Inverse Verhältnisse treten bei Stimulationsversuchen zutage: Reizung des LH führte auch beim gesättigten Tier zu schlagartig einsetzender Nahrungsaufnahme, die allerdings genauso plötzlich mit Absetzen der Stimulation endete.

In Zusammenfassung aller dieser Versuchsergebnisse kam es zur Postulierung eines dualen Hunger- und Sättigungszentrums im Hypothalamus mit einem ständig aktiven "Hungerzentrum" im LH, und einem "Sättigungszentrum" im VMH, dessen Hemmwirkung durch die Nahrungsaufnahme periodisch aktiviert werden soll. Diese Hypothese ließ sich in dieser Ausschließlichkeit jedoch nicht lange aufrechterhalten, da Versuche von BLASS (1968), HARWOOD und VOWLES (1966) sowie WYRWICKA und DOTY (1966) zeigten, daß auch extrahypothalamische Zentren an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind. An ihre Stelle trat eine modifizierte Version, die der Bedeutung der catecholaminergen Fasersysteme, die in rostro-caudaler Richtung durch den ventromedialen und lateralen Anteil des Hypothalamus ziehen, und den dortigen Neurohormonen Rechnung trägt.

Übersichtlicher erscheinen die Verhältnisse bei der Regulation der Flüssigkeitsaufnahme, wobei jedoch nach dem auslösenden Moment des Trinkens unterschieden werden muß: Hier ist einmal der gesteigerte osmotische Druck und das konsequente osmotische Trinken und zum andern die Abnahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens mit dem nachfolgenden volämischen Trinken zu nennen.

Bei der Ratte konnte ein sog. Durstzentrum im LH lokalisiert werden. Injektionen einer hypertonen Salzlösung in diesem Bereich bewirken Trinken; bilaterale Exstirpation führt zur Verweigerung der Flüssigkeitsaufnahme (WILLIAMS u. TEITELBAUM 1959). BLASS zeigte 1968 durch Läsionen im Stirnhirnbereich, daß durch diesen Eingriff nur der hyperosmotische Durst betroffen wird, nicht aber der hypovolämische. Während die Osmorezeptoren im Hypothalamus lokalisiert sind, werden Volumenänderungen durch Rezeptoren im Bereich der Arteria carotis interna und über hormonale Faktoren erfaßt (DEUTSCH u. KOOPMANS 1976).

2.2.2 Hormonale Faktoren der Regulation

Die Neurohormone Noradrenalin und Dopamin sind endogen in den Gebieten vorhanden, die klassischerweise mit der Regulation der Nahrungsaufnahme in Verbindung gebracht werden. Dabei ist der Noradrenalin-Gehalt im Hypothalamus höher (1,25 µg/g frisches Gewebe), Dopamin dagegen überwiegt im Putamen und Nucleus caudatus (3,7 bzw. 3,5 µg/g frisches Gewebe) (GANONG 1972). Ihre Bedeutung beschrieb UNGERSTEDT (1971), indem er 6-Hydroxydopamin [6-OH-DA], ein spezifisch auf catecholaminerge Fasern wirkendes Neurotoxin, auf das nigro-striatale, dopaminerge Faserbündel einwirken ließ. Die Ausschaltung dieses durch den lateralen Hypothalamus ziehenden Systems war in ihrer Wirkung einer LH-Läsion vergleichbar: sie resultierte in Aphagie sowie Adipsie. Ein zweites großes, noradrenerges System zeigte je nach Angriffspunkt unterschiedliche Reaktionen auf 6-OH-DA-Injektionen: während die Zerstörung des ventralen Anteils zu Hyperphagie und Obesitas führte, blieb eine entsprechende Behandlung des dorsalen Anteils ineffektiv (AHLISKOG u. HOEBEL 1973). Lokale Applikation von Noradrenalin in den medialen Hypothalamus führt zu einer augenblicklichen, Dosis-

abhängigen Futteraufnahme (MILLER et al. 1964; GROSSMAN 1962), während Injektionen in den lateralen Hypothalamus keinen oder sogar hemmenden Einfluß besitzen (LEIBOWITZ 1978). Während MYERS und McCALEB 1980 eine rein noradrenerge Regulation der Nahrungsaufnahme über afferente vagale Fasern postulieren, bei der die Noradrenalin-Ausschüttung im LH durch Nahrungsaufnahme erhöht und im MH unterdrückt wird, stellte Sarah LEIBOWITZ schon 1971 ein System mit α -adrenergem "Hunger"- sowie β -adrenergem "Sättigungs"-Zentrum auf, dem eine inverse Durstregulation gegenübersteht. So bestechend beide Modelle in ihrer genialen Einfachheit sind, Widersprüche und unvereinbare Versuchsergebnisse lassen doch Zweifel bestehen. Zumindest läßt sich eine rein funktionelle Trennung des Hypothalamus in "Hunger"- und "Sättigungs"-Zentrum angesichts der zahlreichen Kerngebiete, die Informationen vom Mund, dem Verdauungstrakt, dem Blut und den Reservegeweben erhalten, sowie den Ergebnissen der Verhaltensforschung nicht länger aufrechterhalten: Dem positiven feed-back bei wohlschmeckendem Futter steht wahrscheinlich ein negativer bei unattraktivem bzw. schlechtschmeckendem gegenüber (MARGULES 1970 b). Dabei bleibt ungeklärt, in welchem Umfang die Neurohormone selbst die Nahrungsaufnahme beeinflussen: ob direkt durch Angriff an Rezeptoren oder indirekt als Modulatoren. Die hauptsächliche Kontrolle der postsynaptischen Aktivität erfolgt über die Wiederaufnahme der freigesetzten Neurotransmitter in die präsynaptischen Vesikeln, ein Vorgang, der von der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase abhängig ist. Ein Defekt dieses Enzyms als Basis von Hyperphagie und qualitativ verändertem Freßverhalten ist denkbar, zumal bei Obesitas die Noradrenalin-Konzentration bei gleichem Dopamin-Gehalt erhöht ist (LORDEN et al. 1975). Ein anorexigener Effekt kann in der Ratte dagegen durch die Aktivierung serotonerger Mechanismen hervorgerufen werden (GOLDMAN et al. 1971; KRUK 1973). Doch müssen auch noch

weitere körpereigene Wirkstoffe in die Regulation der Nahrungsaufnahme eingebunden sein, wie die Versuche an parabiotischen Ratten gezeigt haben (STEFFENS 1980). Noch innerhalb der normalen durchschnittlichen Futterzeit von vier Minuten steigen bei Ratten sowohl der Insulin- wie auch der Glucosegehalt des Blutes an (STRUBBE u. STEFFENS 1975) - zweier Substanzen, die die Aktivität der VMH-Neuronen erhöhen (s. u. a. OOMURA et al. 1969). Jede für sich ist jedoch nicht in der Lage, Futteraufnahme oder Körpergewicht zu beeinflussen. Während einerseits VMH-Läsionen mit Obesitas und Hyperinsulinismus einhergehen, brachte MAYER 1953 die bei Diabetikern beobachtete Hyperphagie in ursächlichen Zusammenhang mit der bestehenden Hyperglykämie und postulierte insulinabhängige Glucoserezeptoren im VMH. Neben dem Insulin sind offenbar auch Glucagon (STUNKARD et al. 1955), Entero-gastron = GIP (SCHALLY et al. 1967) und Cholecystokinin (KOOPMANS et al. 1972) an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt.

Abgesehen von den Hormonen des Gastro-Intestinaltraktes üben auch andere Einfluß aus: das Wachstumshormon Somatotropin kann die Nahrungsaufnahme erhöhen, während Östradiol sie verringert. Letzteres könnte modulierendes Element in der differentiellen hypothalamischen Regulation bei männlichen und weiblichen Ratten sein, die YOUNG et al. (1979) aufgrund erheblicher Unterschiede in der Regulation der Energieaufnahme mit der Nahrung postulierte.

Vor diesem Hintergrund gewinnen die hormon-ähnlichen, lang- und kurzfristig wirkenden morphinähnlichen Peptide zusätzliche Bedeutung für die Entwicklung von Hunger und Obesitas. So stimuliert β -Endorphin bei intravenöser oder intracerebraler Zufuhr die Nahrungsaufnahme (MARGULES 1979) und zeigt bei genetisch obesen Mäusen (ob/ob) und Ratten (fa/fa) einen deutlich höheren Anteil in Hypophyse und Blut. Den

logischen Angriffspunkt stellen die Opiat-Rezeptoren des Gastro-Intestinaltraktes dar, einem Bereich, in dem β -Endorphin und Meth-Enkephalin in hoher Konzentration vorhanden sind (McCLOY 1979). Gleichzeitig wirkt β -Endorphin auf das Pankreas und stimuliert die Insulinausschüttung (GUILLEMIN, zit. n. MARGULES 1978). Bei genetisch fett-süchtigen Tieren läßt sich Hyperphagie durch Naloxon unterdrücken, das die Wirkung der Endorphine aufhebt; hierzu genügen Dosen, die bei normophagen Tieren ohne Wirkung bleiben (MARGULES et al. 1978).

In der Regulation der Flüssigkeitsaufnahme spielen die Hormone ADH, Renin sowie Angiotensin II eine wesentliche Rolle. So wird das für die Wasserausscheidung durch die Niere so wichtige ADH in den Nuclei supraoptici und paraventriculares gebildet und über den Tractus supraoptico-paraventriculo-hypophyseus zur Neurohypophyse transportiert. Von hier wird es bei Bedarf stoßartig freigesetzt, während der Hypothalamus ständig geringe Mengen sezerniert.

Im Bereich des Nucleus supraopticus finden sich auch Osmorezeptoren, die auf ADH ansprechen (MOGENSON 1978). Für das hypovolämische Trinken scheint das Renin-Angiotensin II - System von entscheidender Bedeutung zu sein. Alle Reize, die zu einer erhöhten Reninsekretion führen, sind auch Reize zum Trinken; Injektionen von Angiotensin II in die Präopticus-Region und andere Regionen des Gehirns bewirken Wasseraufnahme (EPSTEIN et al. 1970). Da aber Angiotensin die Blut-Hirnschranke nur langsam überwindet, suchten SIMPSON und ROUTTENBERG (1973) nach einem zentralen, außerhalb dieser Schranke gelegenen Rezeptor, und fanden ihn im Subfornical-Organ. Hier genügen schon geringste Dosen, um Trinken auszulösen. Bei Zerstörung dieses Gebietes zeigt auch eine Angiotensin-Injektion keine Wirkung mehr auf das Trinkverhalten.

2.2.3 Einfluß circadianer Rhythmen

Dem Einfluß sogenannter biologischer Uhren auf Stoffwechsel und Verhalten ist in neuerer Zeit viel Interesse gewidmet worden. Bei allen Experimenten zeigt sich der nicht zu unterschätzende Einfluß - die Übertragbarkeit der zumeist an Ratten erhobenen Daten ist jedoch unsicher. Klinische Befunde weisen allerdings auch beim Menschen auf den Einfluß solcher interner Chronometer auf die Nahrungsaufnahme hin.

Circadiane Rhythmen haben entscheidende Bedeutung für die Energieaufnahme und -speicherung bei Ratten. So werden 60 - 90 % der täglichen Futtermenge in der Dunkelphase aufgenommen, wobei es zu einer bimodalen Verteilung mit Spitzen zu Beginn und am Ende kommt (ARMSTRONG 1980). Trotz dieser ausgeprägten Rhythmik leert sich der Magen der Ratte jedoch so gut wie nie: nur vereinzelt verschiebt sich das Füllungsverhältnis in der Hellphase - wenn die Tiere hypophag und inaktiv sind - zugunsten des Duodenums. Dieses bleibt stets gefüllt. Die Futteraufnahme im letzten Teil der Dunkelphase kann somit als antizipatorisches Verhalten erklärt werden, das auf eine Reservoirbildung für die erste Hälfte der Hellphase abzielt (ARMSTRONG et al. 1978). Viscerale Rhythmen schließen aber eine Kontrolle durch übergeordnete Zentren ein. Als übergeordneter Regulator stellt sich dabei der VMH dar, der die circadiane Variation vieler hormoneller und enzymatischer Prozesse steuert. Läsionen bringen diese Periodizität zum Erliegen (KAKOLEWSKI et al. 1971). Dabei weist er selber in seiner elektrischen Aktivität eine circadiane Rhythmik auf, die der des LH reziprok ist (KOIZUMI u. NISHINO 1976).

Schwer zu beurteilen ist die Rolle des LH bei der Futteraufnahme, da die durch Läsionen induzierten motorischen Ver-

schlechterungen nur schwer abzuschätzen sind. Jedoch scheint die Ausschaltung des LH nur in der Hellphase eines Hell/Dunkel-Cyclus zu Symptomen wie Hyperphagie zu führen - die Aufnahme in der Dunkelphase bleibt unverändert.

Der Einfluß circadianer Rhythmen ist nicht nur für den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme nachgewiesen, sondern erstreckt sich auch auf Prozesse, die mit diversen Stadien der Verdauung, Resorption, Assimilation sowie Aufnahme durch die Gewebe verbunden sind. So weisen die hydrolytischen Enzyme circadiane Muster auf, die mit Veränderungen im Nahrungsaufnahmecyclus korreliert sind; desgleichen Enzyme wie die Tyrosin-transaminase, Phosphoenolpyruvat-carboxylase [PEPCK], Pyruvatkinase [PK] und damit das Leberglykogen - bis hin zur Gluconeogenese, Lipogenese und Lipolyse. Der feed-back-Charakter dieser für die Regulation der Nahrungsaufnahme wichtigen Prozesse wird seit langem betont.

Auch Serotonin und Noradrenalin zeigen diurnale, aber phasentgegengesetzte Rhythmen, während Dopamin solchen Schwankungen nicht unterliegt.

Des weiteren ist auch die Nebennierenrindenhormonsekretion circadianer Periodik unterworfen.

Wieweit die Reaktionslage durch endogene Chronometer beeinflusst wird, zeigen folgende Versuche: MARGULES et al. berichteten 1972, daß Noradrenalin, örtlich dem Hypothalamus zugeführt, während der Dunkelphase die Nahrungsaufnahme hemmt, in der Lichtphase dagegen stimuliert. Ähnliche Ergebnisse beschreiben AHLISKOG et al. 1975, die nach Zerstörung des ventralen noradrenergen Bündels nur in der Dunkelphase Hyperphagie beobachteten.

Während für die Futteraufnahme der VMH das zentrale Chrono-

meter darstellt, scheint die Flüssigkeitsaufnahme darüber hinaus noch dem Einfluß des Nucleus supraopticus zu unterliegen. Eine Regulation durch zwei voneinander unabhängige biologische Uhren (s. a. OATLEY 1971) läßt sich auch aus den Versuchen von GREENWOOD et al. (1980) schließen, die die Aufnahme von Futter und Flüssigkeit bis zu einem gewissen Maße aus dem rhythmischen Verlauf auskoppeln konnten, wobei die Flüssigkeitsaufnahme jedoch stärker an die Dunkelphase gekoppelt ist¹. Dies widerspricht der weit verbreiteten Annahme eines prandialen Trinkens, d. h. einer Flüssigkeitsaufnahme als schlichter Folge der Trocken-Futteraufnahme.

Auch erhöhte Schmackhaftigkeit des in der Lichtphase angebotenen Futters greift nicht in den Cyclus ein (ebenda), doch besteht eine positive Korrelation zwischen konsumierter Futter- und Flüssigkeitsmenge (CIZEK u. NOCENTI 1965).

2.2.4 Pharmakologische Beeinflussung

Neben Läsions- und Stimulationsversuchen trugen pharmakologische Experimente wesentlich zur Erforschung der zentralen Regulation der Nahrungsaufnahme bei. Hierbei fanden in erster Linie Neurotransmitter und ihre Metaboliten, aber auch Substanzen mit Wirkung auf das autonome Nervensystem Berücksichtigung.

SCHMIDT et al. fanden schon 1958, daß die periphere Zufuhr eines cholinergen Blockers wie Atropin die Wasseraufnahme herabsetzt, während die intrahypothalamische Injektion des Parasympathomimetikums Carbachol die Flüssigkeitsaufnahme stimuliert, die Nahrungsaufnahme dagegen reduziert (GROSSMAN

¹ Normalerweise werden 80 - 95 % der täglichen Trinkmenge in der Dunkelphase aufgenommen (MORRIS u. MOGENSON 1980).

1960); Adrenalin und Noradrenalin erwiesen sich als fördernd. MILLER postulierte daraufhin 1965 ein duales System mit Bezug des adrenergen Systems zur Nahrungs- und des cholinergen zur Flüssigkeitsaufnahme.

Versuche von BOOTH (1968) mit Adrenolytika zeigten, daß α -Rezeptorenblocker wie Phenoxybenzamin und Phentolamin sowohl den Effekt natürlichen wie auch durch Noradrenalin induzierten Hungers aufheben, während das vorwiegend β -agonistische Isoprenalin keinen Einfluß auf den Futterverbrauch ausübt - ein Befund, der in der Folge bestätigt und 1970 von Sarah LEIBOWITZ zur Theorie des hypothalamischen Wechselspiels zwischen α -adrenergem "Hunger"- und β -adrenergem "Sättigungs"-Zentrum zusammengefaßt wurde. Danach reguliert die Futteraufnahme ein durch α -Agonisten wie Noradrenalin und Metaraminol positiv (= stimulierend) zu beeinflussendes Zentrum, das durch α -Antagonisten wie Phentolamin blockiert wird, während ein β -Antagonist wie Propranolol die Sättigung verhindert. Im Hintergrund dieser Theorie steht das Modell einer wechselseitigen Beeinflussung von VMH und LH: die Stimulation β -adrenerger Rezeptoren im LH hemmt die dortigen "Hunger"-Zellen und aktiviert so das ventromediale Zentrum, während eine Stimulation der α -Rezeptoren vom VMH über eine Hemmung der dortigen "Sättigungs"-Zellen und somit eine Aktivierung des LH beantwortet wird. Damit wäre eine gleichzeitige Erregung des "Sättigungs"- wie auch Blockierung des "Hunger"-Zentrums im selben Tier möglich.

Morphologisch lassen sich diese Befunde durch die Aufdeckung der in rostral-caudaler Richtung durch VMH und LH verlaufenden Brenzkatechinamin-Wege untermauern, deren lateraler dopaminerges Anteil dann für den β -Mechanismus der Sättigung verantwortlich wäre, während die noradrenergen Faserbündel die α - oder Hungereffekte verursachten. In dieses Modell lassen sich auch folgende Ergebnisse integrieren:

- der α -Stimulator Clonidin führt zu einer Steigerung der Nahrungsaufnahme (MAURON et al. 1980),
- Serotonin [= 5HT] als β -Agonist wirkt hemmend, während die intraventriculäre Injektion von para-Chlorphenylalanin [= pCPA, entleert die cerebralen Serotonin-Speicher] zu Hyperphagie und Gewichtszunahme führt (BREISCH et al. 1976),
- Adrenalin, das in der Peripherie sowohl auf α - wie β -Rezeptoren wirkt, regt in niedrigen Dosen die Nahrungsaufnahme an - vermutlich der α -Effekt -, in größeren Dosen wirkt es dagegen hemmend - der β -Effekt,
- die anorexigene Wirkung des Amphetamins beruht wahrscheinlich auf einer Dopaminausschüttung und der daraus resultierenden Rezeptorenstimulierung.

Doch stehen andere Befunde der genannten Hypothese entgegen: MARGULES (1970 a) leitete aus seinen Versuchen mit gesüßter Milch ein α -adrenerges Sättigungszentrum ab, da der α -Agonist Noradrenalin die Aufnahme unterdrückte, der α -Blocker Phentolamin sie aber steigerte. Amphetamin müßte diesem Modell zufolge über eine Noradrenalin-Ausschüttung wirken.

Diese Einwände versuchte Sarah LEIBOWITZ 1971 durch ein Modell der inversen Flüssigkeitsaufnahme aufzufangen. β -Agonisten wie Isoproterenol setzen darin nicht nur die Futtermenge herab, sondern verursachen gleichzeitig eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme (Polydipsie in Verbindung mit Oligurie), ein Effekt, der auch beim α -Blocker Phentolamin zu beobachten ist. Dagegen führt der β -Blocker Propranolol zu einer Herabsetzung der Flüssigkeitsaufnahme, gleich dem α -Agonisten Metaraminol (Adipsie in Verbindung mit Polyurie). Somit würde ein cholinerges, stimulierendes System, das sich zeitweise wie das β -adrenerge verhält, einem unter-

drückenden α -adrenergen gegenüberstehen, was eventuell nur auf eine unterschiedliche Verteilungsdichte der Rezeptoren in VMH und LH zurückzuführen ist.

Neuere Experimente deuten mehr auf eine dualistische Rolle von Noradrenalin hin, unterdrückt es doch im LH die Futteraufnahme, während es sie im VMH forciert. Intrahypothalamische Messungen scheinen dies zu bestätigen: Nahrungsaufnahme erhöht den Noradrenalin Spiegel im LH, während sie im VMH supressiv wirkt. Tatsächlich wurden im Gehirn mittlerweile sowohl α - als auch β -adrenerge Rezeptoren ähnlich denen in der Peripherie gefunden, die Noradrenalin spezifisch binden (GREENBERG et al. 1976; BYLUND u. SNYDER 1976).

Vor diesem Hintergrund lassen sich die Ergebnisse von MARGULES (1970) sowie KRAL und OMER (1972) auch anders interpretieren: sie stellen fest, daß ein β -Agonist eine natürliche - z. B. gegen Chinin gerichtete - oder durch "taste-aversion" konditionierte Abneigung verstärkt, während ein β -Blocker diesen Effekt abschwächt; es kommt zu einer schnellen, aber insgesamt gesehen verminderten Aufnahme. Somit stünde die β -adrenerge Komponente in Zusammenhang mit Geschmacksempfindlichkeit und -aversion, ein Einfluß, den MYERS 1975 in Zusammenhang mit den dopaminergen Neuronen brachte.

Gerade bei den pharmakologischen Versuchen aber wird deutlich, wie sehr unterschiedliche Versuchsanordnungen, Applikationsformen sowie heterogenes Tiermaterial die Ergebnisse beeinflussen - und wie leicht sich nichtphysiologische Störungen einschleichen. Dies zeigen auch die Versuche von GLICK und GREENSTEIN (1973), die keine stimulierende, sondern eine hemmende Wirkung des Parasympathomimetikums Scopolamin und des Ganglienblockers Mecamylamin auf die Flüssig-

keitsaufnahme feststellten, aber auch schon Hinweise auf die Existenz zweier paralleler Mechanismen zur Regulation erhielten.

2.3 Nahrungsaufnahme und Körpergewicht

Während an der Rolle autonomer neuraler Zentren in der Regulation der Nahrungsaufnahme weithin kein Zweifel mehr besteht, bleibt die Natur des zugrundeliegenden chemischen Signals bislang unklar. Dabei ist zur Aufrechterhaltung des funktionellen Gleichgewichtes eine feine Abstimmung zwischen dem peripheren chemischen Status des Blutes und der zentralen neurochemischen Aktivität mit seinen physiologischen und verhaltensmäßig geprägten Antworten notwendig. Periphere - metabolische und intestinale - Signale müssen demnach Bedeutung für die kurzfristige, d. h. von Mahlzeit zu Mahlzeit reichende, und die langfristige, die Wahrung des notwendigen Energie- und Reservelevels betreffende Steuerung haben. Nur so kann auch über längere Zeit ein bestimmtes Körpergewicht erreicht und erhalten werden; wird das Soll-Niveau unterschritten, besteht Gefahr für die Leistungs- und Lebensfähigkeit, wird es überschritten, ist Übergewicht mit allen gesundheitsgefährdenden Aspekten die Folge.

Die Bedeutung der Kohlenhydrate im Energiestoffwechsel, insbesondere der Hexosen wie Glucose, räumte ihnen schon früh eine entscheidende Rolle im feed-back-Mechanismus der Regulation ein. So formulierte Jean MAYER 1953 eine glucostatische Theorie, der der klinische Befund der bei Diabetikern auftretenden Hyperphagie und Hyperglykämie zugrunde liegt. Hunger stellt sich demnach bei verminderter Glucoseverwertbarkeit für metabolische Prozesse ein. Gestützt wird dieses Arbeitsmodell von mehreren Beobachtungen. So sprechen einzelne Neurone des Hypothalamus auf Glucose an (Glucorezepto-

ren: OOMURA et al. 1969), während das Zelltoxin Goldthiogluucose im VMH zu Veränderungen führt, die Hyperphagie und Obesitas zur Folge haben - genau wie Injektionen von 2-Desoxy-Glucose, die den Zelleintritt der Glucose inhibiert. Außer zentralen Glucorezeptoren werden auch noch periphere in Leber und Duodenum vermutet.

Eine weitere Möglichkeit stellt die thermostatische Theorie von BROBECK (1948) dar. Danach erfolgt eine Futteraufnahme nur, um Hypothermie zu vermeiden, während die Fähigkeit zur Wärmeabgabe sie limitiert. Auch zu dieser Theorie bestehen kontroverse Befunde, doch sprechen die Versuche von YOUNG et al. (1979) für eine Beteiligung, da Ratten bei stark fetthaltigem Futter in der Tat nicht in der Lage sind, die Aufnahme entsprechend dem gesteigerten Brennwert und der höheren Sättigung gegenüber dem sonst verfütterten Protein zu regulieren.

Drittes Modell der kurzfristigen Regulation ist die aminostatische Theorie, die auf der Bedeutung der essentiellen Aminosäuren aufbaut. Tatsächlich läßt sich für die Proteinaufnahme eine starke, verhaltensmäßig geprägte Regulation beobachten (KRATZ u. LEVITSKY 1980). Inwieweit sie direkt in den feed-back-Mechanismus eingreifen, ist unklar, ihre Injektion in den Hypothalamus wirkt jedoch mengenreduzierend (PANKSEPP u. BOOTH 1971). In diesem Zusammenhang ist interessant, daß das Anorektikum Fenfluramin nur die Aufnahme von Kohlenhydraten und Fetten vermindert, nicht die von Protein - wenn es die Versuchsanordnung erlaubt (WURTMAN u. WURTMAN 1977).

Ungeachtet der kontroversen Modelle zur kurzzeitigen Kontrolle muß es einen modulierenden Langzeit-Mechanismus geben, der die längerfristigen Veränderungen in der Reserve-

bilanz, dem Körperfett, reguliert. Die ursprüngliche Idee KENNEDY's (1953) war dazu die Freisetzung eines aus dem Körperfett stammenden Metaboliten, der mit dem Blut im ganzen Körper verteilt als Rückkopplungssignal das Gewicht auf einem bestimmten Niveau hält. In der Tat läßt sich eine Korrelation zwischen dem Gehalt an unveresterten Fettsäuren im Plasma, Hunger- und Sättigungszuständen sowie dem Verlust von Körpergewicht finden (WALKER u. REMLEY 1970). Eng mit dieser lipostatischen Theorie hängt die ponderostatische Theorie zusammen, die das Körpergewicht als Steuergröße auffaßt. Dieses wird als "set-point" vorgegeben, kann aber durch Pharmaka oder äußere Einflüsse verschoben werden (STELLAR 1954).

Weder die vorgestellten Einzeltheorien noch die Dual-Hypothese eines Hunger-Sättigungs-Zentrums sind für sich genommen in der Lage, die Regulation des Energievorrates und die Aufrechterhaltung des Körpergewichtes über längere Zeit hin zu erklären. Unbestritten ist die Rolle des Hypothalamus als Schaltzentrale und "Umsetzer" einlaufender Signale, woraus sich ein komplexer, vielschichtiger Verlauf ergibt (s. Abb. Nr. 1), bei dem schon kleine Verschiebungen markante - ja bisweilen drastische - Auswirkungen haben können.

Schwierig, um nicht zu sagen unmöglich, ist dagegen der Schluß von beobachteten Symptomen auf die zugrundeliegende Veränderung.

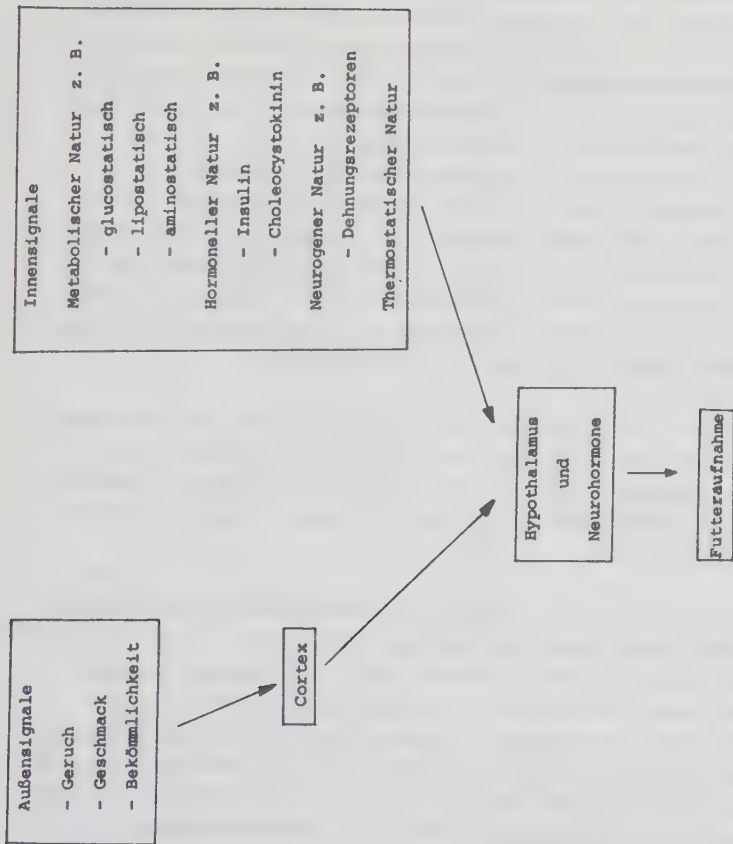


Abbildung Nr. 1: Die Rolle des Hypothalamus in der Regulation der Nahrungsaufnahme

3. Wirkungen des Nicotins

Um die Bedeutung dieses wichtigsten Tabakalkaloides klarzustellen, soll im folgenden auf einige seiner vielfältigen Wirkungen im Organismus eingegangen und ein kurzer Überblick über die seine Effekte auf Nahrungsaufnahme und Körpergewicht betreffende Literatur gegeben werden. Insgesamt wurden bislang über 30 000 wissenschaftliche Arbeiten über Nicotin und seine Wirkungen veröffentlicht (Office on Smoking and Health). Bei Würdigung der Ergebnisse ist jedoch streng zu unterscheiden, ob Nicotin selbst oder vielmehr Tabakrauch zur Anwendung kam. Aufgrund der über 4 000 Begleitsubstanzen im Rauch ist eine Identifizierung als Nicotinwirkung nur bei Einsatz des reinen Alkaloides selbst möglich. Doch gerade im Hinblick auf klinische Daten steht hier nur sehr wenig Material zur Verfügung.

Weiterhin ist in Betracht zu ziehen, daß Resultate von Experimenten, bei denen Nicotin intravenös appliziert wurde, wegen pharmakokinetischer Besonderheiten lediglich "Schlaglichter" darstellen und keinerlei Aussagen über eine Dauerwirkung zulassen.

So vielfältig Angriffspunkte und Wirkungsweise dieser Pflanzenbase sind, so vielfältig stellt sich auch die Beeinflussung des ingestiven Verhaltens dar. Im vorherigen Kapitel wurde schon dargelegt, daß dieses durch diverse Signale - unter anderem zentraler, hormonaler und metabolischer Natur - beeinflußt wird. Diese Gliederungspunkte werden im folgenden wieder aufgegriffen und die Einwirkung des Nicotins auf diese Faktoren analysiert. Dabei ist stets zwischen direkter Wirkung über Rezeptoren und indirekter durch Mediatorstoffe zu unterscheiden.

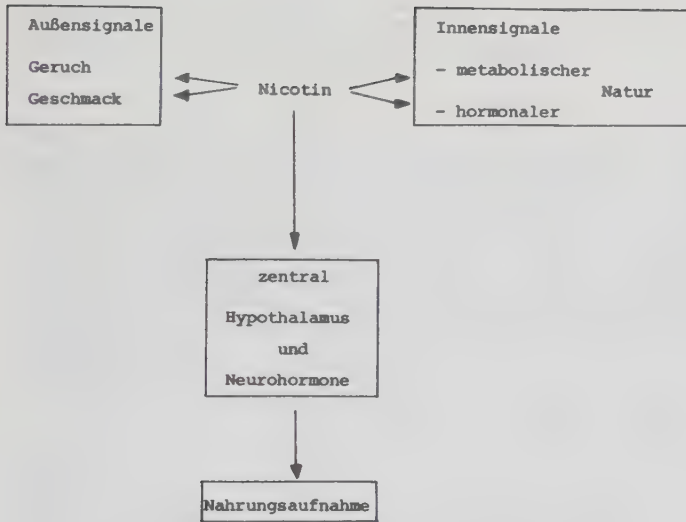


Abbildung Nr. 2:
Einfluß des Nicotins auf die Nahrungsaufnahme

Zum besseren Verständnis dieser Effekte werden zunächst einige Erläuterungen zur Pharmakokinetik und Toleranz des Alkaloides dargestellt.

3.1 Pharmakokinetik

Nicotin stellt mit rund 90 % den größten Anteil an der Alkaloidfraktion des Tabaks. In den handelsüblichen Tabaken ist es mit 1 - 2, höchstens aber 5 Gewichtsprozent vertreten (JAFPE 1980).

In reiner Form wurde es erstmals 1828 von den Heidelberger Studenten KARL LUDWIG REIMANN (chemischer Teil) und WILHELM HEINRICH POSSELT (physiologischer Teil) dargestellt. Das natürlich vorkommende, optisch aktive Isomer ist farblos, stark basisch und praktisch in allen - lipophilen wie hydrophilen - Lösungsmitteln unbeschränkt löslich. Bei neutralem pH-Wert liegt es als Kation vor, doch ist für die Resorption im Organismus nur der ungeladene Anteil an freier Base maßgeblich, der Biomembranen und Blut-Hirn-Schranke leicht zu überwinden vermag.

Pro Zigarette werden zwischen 0,05 und 2,5 mg Nicotin freigesetzt, von denen rund 90 % über Mucosa und Lungenalveolen resorbiert werden (JAFPE 1980). Die beim Rauchen aufgenommene Alkaloidmenge ist stark individuellen Gewohnheiten und Variationen unterworfen und liegt im Mittel bei rund 100 µg pro Zug bzw. 1 mg pro Zigarette. Da die Resorptionsgeschwindigkeit höher ist als die Umverteilung, kommt es zu bolus-artigen Schüben: schon 7 Sekunden nach Inhalation erreicht das Nicotin das Gehirn (RUSSELL 1977) - in nur der Hälfte der Zeit, die ein Heroin-"Schuß" benötigt. Für den durchschnittlichen "one-pack-a-day"-Raucher bedeutet dies bei ca. 10 Zügen pro Zigarette eine Überflutung der cerebralen Gewebe mit rund 70 000 "Spitzen" pro Jahr. Insbesondere davon betroffen sind Cortex, Thalamus, Hypothalamus sowie Medulla oblongata (SCHMITERLÖW et al. 1967). Dabei steigt die venöse Blutkonzentration auf 25 - 60 ng/ml an

(ISAAC u. RAND 1972). Es folgt eine biphasische Elimination in Form einer anfänglichen raschen Umverteilung mit anschließender langsamer Ausscheidung, die Halbwertszeit liegt zwischen 85 und 110 Minuten (ROSENBERG et al. 1980). Dabei werden 80 - 90 % des Nicotins überwiegend in der Leber - beim gewöhnten Raucher jedoch auch schon in der Lunge - metabolisiert (TAYLOR 1980). Als Hauptmetabolite erscheinen dabei das Cotinin und das Nicotin-1'-N-Oxid (s. Abb. Nr. 3). Letzteres kann rückresorbiert und wieder zu Nicotin reduziert werden. Es kommt so zu einem enterohepatischen Kreislauf, bei dem das Alkaloid aus dem Blut in den Magensaft übertritt und durch Zellen des Magenfundus und Darms rückresorbiert wird. Die Anreicherung in den Speicheldrüsen ist wahrscheinlich auf einen aktiven Prozeß zurückzuführen (SCHMITERLÖW et al. 1967).

Die rasche renale Ausscheidung ist pH-abhängig und nimmt mit steigendem Wert ab. Für das Alkaloid selbst liegt sie zwischen 2 und 23 % (ROSENBERG et al. 1980). Auch hier sind diurnale Variationen von Bedeutung; sie haben Einfluß auf die buccale Resorption (BECKETT u. TRIGGS 1967) und auf die letale Dosis (v. MAYERSBACH 1976), die beim Menschen zwischen 40 und 60 mg liegt.

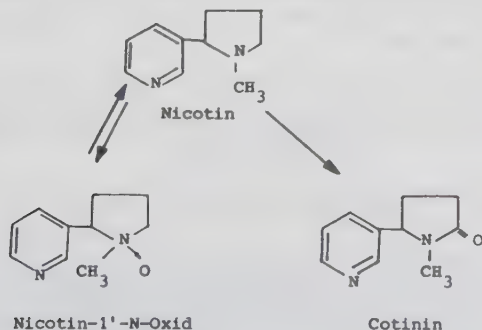


Abbildung Nr. 3: Hauptmetabolite des Nicotinabbaus

3.2 Toleranz, Abhängigkeit und Entzug

Neben anderen weit verbreiteten abhängigmachenden Substanzen wie Alkohol, Barbituraten und Benzodiazepinen unterliegt Nicotin einem ständigen Ge- bzw. Mißbrauch ohne therapeutische Funktion. Ein Charakteristikum eines solchen chronischen Gebrauchs ist - ungeachtet möglicher Unterschiede hinsichtlich der Natur - die Entwicklung einer Gewöhnung (Synonyma: Toleranzentwicklung oder kurz, aber nicht ganz richtig "Toleranz"). Dabei beinhaltet der Begriff der Toleranz ein mit der Adaptation der Dosis-Wirkungs-Beziehung verbundenes Phänomen: nach Toleranzentwicklung zeigt dieselbe Dosis einen schwächeren Effekt bzw. ist für die Aufrechterhaltung der ursprünglichen Wirkqualität eine Dosiserhöhung notwendig. Ausschlaggebende pharmakologische Parameter sind dabei Dosis¹, Applikationsart und -häufigkeit und Dauer des Gebrauchs (KALANT et al. 1971).

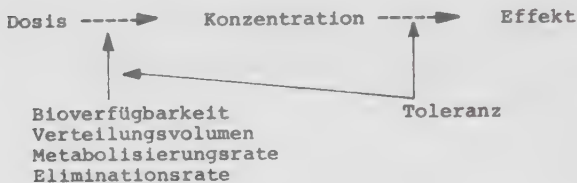


Abbildung Nr. 4: Angriffspunkt unterschiedlicher Toleranzformen

¹ Als Bezugsgröße wird in der Literatur üblicherweise die Dosis und nicht - wie korrekter - die Konzentration gewählt. Zur experimentellen Analyse von Toleranz und körperlicher Abhängigkeit am Labortier ist dies durch den homogenen Metabolismus und entsprechende Modellgestaltung ausreichend. Individuelle Unterschiede müssen jedoch berücksichtigt werden.

Bei den der Toleranz zugrundeliegenden Mechanismen unterscheidet man zwischen der dispositionellen ("functional tolerance") und der zellulären ("true tolerance") Form. Grundlage der dispositionellen Toleranz stellt eine Änderung in der Pharmakokinetik dar; d. h., durch veränderte Resorption, Verteilung oder Elimination wird die am Zielort wirksame Konzentration vermindert. Diese Form der Gewöhnung - hier speziell durch Induktion arzneistoffabbauender Enzyme¹ - wurde zuerst bei den Barbituraten beobachtet; man spricht deshalb auch vom "Barbiturattyp der Toleranzentwicklung".

Bei der zellulären Toleranz liegt dagegen eine Änderung in den Charakteristika des Zielorgans selbst vor, so daß es zu einer verminderten "Empfindlichkeit" kommt. Zumeist sind dabei nur einige wenige Effekte betroffen: so entsteht bei chronischer Anwendung von Morphin eine Gewöhnung hinsichtlich der zentral dämpfenden Wirkqualitäten, nicht aber der zentral erregenden.

Beide Mechanismen können unabhängig voneinander zusammen auftreten. So zeigt sich bei chronischem Alkoholgenuß eine Metabolisierungssteigerung von 25 - 50 % (SELLERS 1978), die sich jedoch hinsichtlich der zentralnervösen Adaptation gering ausnimmt.

Das Phänomen der Toleranz ist streng von evtl. auch auftretender Abhängigkeit² abzugrenzen: weder führt ein Tole-

1 Neben der erhöhten hepatischen Metabolisierungsrate wird neuerdings ein zweiter zentraler Mechanismus diskutiert (OKAMOTO et al. 1981).

2 Erst 1965 wurde der unwissenschaftliche Begriff der "Sucht" ("addiction") zugunsten der psychischen und physischen Abhängigkeit ("drug dependance") vor der WHO aufgegeben. Damit wird auch die Abgrenzung zur "Gewohnheitsbildung" ("habituation") überflüssig. Im anglo-amerikanischen Schrifttum wird er jedoch noch in Verbindung mit der psychischen Abhängigkeit verwandt.

ranz auslösender Stoff zwangsläufig zur Abhängigkeit (Beispiel: Laxantien), noch erzeugen alle addiktiven Substanzen Toleranz (Beispiel: Cocain) (s. a. OPITZ 1973). Physische Abhängigkeit ist gekennzeichnet durch ein Maß an Adaptation, das bei Entzug eine Reihe charakteristischer Krankheitsbilder, die sog. Abstinenzsyndrome, entstehen läßt. Sie können unter Umständen lebensbedrohliche Formen annehmen, verschwinden jedoch sofort, wenn die auslösende oder eine ähnliche Substanz ("cross-dependence") verabfolgt wird. So kann z. B. Heroin durch Methadon ersetzt werden.

Wenig ist über das Ausmaß bekannt, in dem die psychische Abhängigkeit per se die Zufuhr bestimmt. Doch gibt es eine Reihe von Faktoren, die eine Selbstapplikation fördern und stützen, u. a. Umwelt und Persönlichkeit. In gleichem Maß mögen sie auf die Ausbildung einer psychischen Abhängigkeit Einfluß nehmen. Diese ist gekennzeichnet durch das Ziel, mit Einnahme des Stoffes ein Gefühl des Wohlbefindens oder Vergnügens zu erleben oder aber einer Mißstimmung zu entfliehen. Dieses Belohnungs- oder Befriedigungsstreben kann als einziges Charakteristikum einer Arzneistoffabhängigkeit und in unterschiedlich starker Ausprägung auftreten (Cocain!).

Physische Entzugerscheinungen sind ein Spiegelbild der während der fortlaufenden Einnahme einer körperlich abhängigmachenden Substanz erfolgten neurophysiologischen und biochemischen Änderungen. Die Stärke ihrer Ausprägung scheint in direkter Relation zur Häufigkeit der Applikation, zur Resorptionsgeschwindigkeit sowie zur Verweildauer im Körper zu stehen (SELLERS 1978). Generell bilden die Entzugssyndrome das Gegenstück zum Bild der akuten Vergiftung; ihr Auftreten zeigt Ähnlichkeit mit einem rebound-Effekt.

Erste Berichte über eine Nicotin-Toleranz (u. a. DIXON u. LEE 1912) zeigten ein noch uneinheitliches Bild über Art und Umfang. Jedem Raucher geläufig ist die Gewöhnung an die beim Rauchen der ersten Zigarette so unangenehmen vegetativen Begleiterscheinungen wie Nausea, Erbrechen und Diarrhoe. Da an Darmpräparaten auch nach längerer Nicotin-Exposition keine verminderte Empfindlichkeit festgestellt werden konnte (BUSSE 1952), handelt es sich wahrscheinlich um eine zentrale Toleranz. Sie wurde auch für depressive Nicotinwirkungen auf Aktivität (MORRISON u. STEPHENSON 1972) sowie discriminatives Verhalten (SCHECHTER u. ROSENCRANS 1972) nachgewiesen. Echte, zelluläre Toleranz konnte hinsichtlich der temperatursenkenden und antinocizeptiven Effekte gezeigt werden (HORSTMANN 1982).

Auch physiologische Parameter unterliegen der Toleranzentwicklung: CLASSEN und BÄTTIG (1976) zeigten dies für den anfänglich erhöhten Plasma-Glucosespiegel, BENWELL und BALFOUR (1979) für die Corticosteronkonzentration im Blut. Jedoch zeichnen sich sowohl qualitative als auch quantitative Unterschiede bezüglich der Gewöhnung ab; konvulsiv bis letal wirkende Dosen sind von ihr nicht oder kaum betroffen (BEHREND u. THIENES 1933). Auch der zeitliche Verlauf ist hierbei von Bedeutung: während für die motorische Aktivität eine "acute tolerance" nach nur einer einzigen Applikation vorliegen kann (STOLERMAN et al. 1974), sind bei Wirkungen, gegen die sich erst nach längerer Zeit Toleranz entwickelt, "2 bis 5 Wochen intensiver Medikation notwendig" (MATTILA u. SAARNIVAARA 1967).

Im Zusammenhang mit der Ausbildung einer Gewöhnung stellt sich die Frage, ob es sich hier um eine dispositionelle, durch Steigerung des enzymatischen Abbaus, oder um eine zelluläre, unabhängig von der Pharmakokinetik verlaufende

Form handelt. So wurde nach den Versuchen von BECKETT und TRIGGS (1967), die bei Rauchern wesentlich geringere Anteile unverändert ausgeschiedenen Nicotins im Urin fanden als bei Nichtrauchern, vermutet, daß das Alkaloid seinen eigenen Abbau stimuliert. Zwei Mechanismen sind dabei von Bedeutung: die direkt - etwa durch allosterische Effekte - bewirkte Enzymaktivierung sowie eine indirekte, auf forcierter de-novo-Synthese beruhende Enzyminduktion. Chronische Versuche mit reinem Nicotin, sowohl parenteral wie per os, geben aber keinen Hinweis auf eine signifikant erhöhte Metabolisierungsrate in der Leber (STÅLHANDSKE u. SLANINA 1970), insbesondere hinsichtlich der Nicotinoxidase (WESTFALL u. BRASE 1971). Zudem muß berücksichtigt werden, daß auch nicht-enzymatische Prozesse wie Urin-pH und Diuresegeschwindigkeit Einfluß auf den Hauptmetabolisierungsweg zum Cotinin nehmen und somit von Natur aus schon große Schwankungen auftreten (BECKETT et al. 1971). Auch sagen Erhebungen von Rauchern - wie schon dargelegt - nichts über die Nicotinwirkung per se aus. Unter den einigen Hundert chemisch identifizierten Rauchbestandteilen (s. a. HENSCHLER 1980) findet sich das präcancerogene 3,4-Benzpyren, das nachweislich den Abbau des Nicotins verstärkt (YAMAMOTO et al. 1966).

Toleranzentwicklung und Abhängigkeit zeigen sich bei Rauchern im Phänomen der "self-titration", d. h. sie kontrollieren ihre Nicotindosis innerhalb enger Grenzen durch Anpassung des Rauchmusters, insbesondere über die Parameter der Zigarettenanzahl, der Zughäufigkeit und -tiefe sowie der Inhalationsdauer. Damit kann nicht nur die Alkaloidwirkung - entsprechend den Bedürfnissen stimulierend oder dämpfend - gesteuert werden, es lassen sich so wohl auch frühe Entzugserscheinungen verhindern (RUSSELL u. FEYERABEND 1978). Dabei unterliegt das Verlangen zu rauchen tageszeitlichen Varia-

tionen: während es morgens nach dem Aufstehen am niedrigsten ist, erreicht es gegen Abend den Höchststand. Nicotin ist hierbei ein notwendiger, jedoch nicht hinreichender Faktor für den Tabakgenuß (KOZLOWSKY 1980); die Bedeutung des "set" und "setting" spielt ähnlich wie bei anderen psychoaktiven Stoffen eine Rolle. So läßt sich zwar eine Korrelation zwischen Alter, Rauchmenge und Entzugsverlauf, nicht aber zu Inhalationstiefe und Menge des Nicotins aufstellen (WEST et al. 1977).

Je geringer das Anfangsalter und je größer die Rauchmenge, desto gravierender sind die Entzugserscheinungen (WEST et al. 1977, JAFFE 1980).

Auffallend ist die Tatsache, daß - bei ständig steigendem Anteil von Raucherinnen - Frauen das Aufhören deutlich schwerer fällt (WEST et al. 1977) und sie über mehr Entzugssymptome berichten (JAFFE 1980). Zwar befand der SURGEON GENERAL'S REPORT (1964), es gäbe kein für Nicotin charakteristisches Abstinenzsyndrom, doch lassen sich trotz aller individuellen Variationen in Art, Umfang und Symptomen psychische sowie physische Effekte aufzeigen, die umgehend - innerhalb der ersten 24 Stunden - nach der letzten Zigarette auftreten und z. T. monatelang anhalten. Neben schwer quantifizierbaren Veränderungen wie dem Verlangen, Nausea, Kopfschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Müdigkeit, Aggressivität, Ruhelosigkeit, Konzentrationsschwäche lassen sich objektive Veränderungen in EEG, Blutdruck- und Pulsratenabfall sowie verschlechterte psychomotorische Fähigkeiten nennen (JAFFE 1980). Für sie wurde bei wieder aufgenommenem Rauchen sogar ein rebound-Effekt nachgewiesen (MURPHREE u. SCHULTZ 1968). Während diese Entzugssyndrome durch Nicotin partiell zu unterdrücken sind, bleiben verwandte Alkaloide wie Lobelin wirkungslos (JAFFE u. JARVIK 1978).

Häufig von Ex-Rauchern genannt und beklagt wird auch ein gesteigerter Appetit und eine z. T. erhebliche Gewichtszunahme. Bislang ist jedoch unklar, inwieweit dies nur eine Rückkehr zum individuellen Status quo ante darstellt oder Folge einer Umstellung des Stoffwechsels ist. Auf dieses Problem soll in 5. näher eingegangen werden.

3.3 Zentrale Wirkungen

In den letzten Jahren wurde den neurotrophen Wirkungen des Nicotins - insbesondere im Hinblick auf die Neurohormone des Gehirns - zunehmend Aufmerksamkeit gewidmet. Dahinter steht die Überlegung, daß Substanzen mit Einfluß auf Verhalten und Stimmung Gehalt und/oder Verteilung eines oder mehrerer Neurohormone beeinflussen können.

Nicotin besitzt eine sog. "klassische Wirkung" als cholinerg Agonist, dessen depolarisierende Wirkung auf die postsynaptische Membran sympathischer und parasympathischer Ganglien von LANGLEY und DICKINSON 1889 erstmals beschrieben wurde. Kleine Dosen führen zu einer Depolarisation der stereo-spezifischen cholinergen Rezeptoren, die man heute auch "nicotinic receptors" nennt (ROMAND u. GOLDSTEIN 1980) und damit zu einer Acetylcholin-ähnlichen Stimulation; größere Dosen können eine lang anhaltende Blockade bewirken.

Neben dieser direkten Beeinflussung besteht ein weiterer, indirekter Wirkungstyp in der Freisetzung biogener Amine aus den Vesikeln der Neurone; in erster Linie sind Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin, wahrscheinlich aber auch Dopamin betroffen (JARVIK 1977).

Die Komplexität der Nicotinwirkungen beruht nun auf der Tatsache, daß beide Wirkqualitäten nicht lokal begrenzt sind,

sondern überall im neuralen System an entsprechenden Rezeptoren und Vesikeln ablaufen. Selbst cholinerge Rezeptoren des Muscarin-Typs können indirekt beeinflusst werden. Damit erstreckt sich der Wirkungsbereich dieses Alkaloides über die synaptische Übertragung in Gehirn und Rückenmark sowie der autonomen Ganglien bis hin zu den postganglionären autonomen Effektoren und neuromuskulären Verbindungen. Zudem greift es in das Gleichgewicht entgegengesetzt arbeitender Hirnstrukturen sowie des peripheren sympathischen und parasympathischen Systems ein (RUSSELL 1976).

Hierbei nimmt der Hypothalamus eine zentrale Stellung ein: in diesem Bereich wird Nicotin angereichert (SCHMITERLÖW et al. 1967, TURNER 1971), besitzt hier die meisten stereospezifischen "binding sites" (MARTIN u. ACETO 1981) und scheint so direkt auf das hypothalamische Belohnungszentrum einzuwirken (DOMINO 1967). Daneben erscheint ein weiterer Wirkmechanismus in Form der Freisetzung von Monoaminen; Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin sind hier konzentriert und können durch Nicotin freigesetzt werden (HALL u. TURNER 1972). ANDERSSON et al. (1980) fanden die Anzahl der synaptischen Vesikeln im Bereich des Dritten Ventrikels stark erhöht. Gerade dieser Hirnabschnitt spielt jedoch eine bedeutende Rolle in der Kontrolle metabolischer Vorgänge, die Körpergewicht und Wachstum beeinflussen (s. a. 2. sowie 3.8).

Berücksichtigt man neben den beiden Wirktypen die zeitliche Komponente der Nicotinwirkung, so ergibt sich folgendes Bild: bei akuter Zufuhr kommt es zu einer erhöhten Noradrenalin- und Dopaminfreisetzung sowie einer dosisabhängigen Acetylcholin- und Serotoninfreisetzung (JAFJE u. JARVIK 1978). Bei chronischer Behandlung ist eine erhöhte Noradrenalinausschüttung nicht mehr festzustellen; es zeigt sich jedoch eine Steigerung der Umsatzrate (BHAGAT 1970, 1974).

Dies läßt sich nach WESTFALL und BRASE (1971) auf eine erhöhte Enzymaktivität - speziell der Catechol-O-methyltransferase [COMT] - zurückführen. Die Oxidase-Aktivität bleibt unbeeinflusst. Darüber hinaus wird der Gehalt an Brenzkatechinamin-Synthetasen wie der Tyrosin-hydroxylase und der Dopamin- β -hydroxylase im Hypothalamus erhöht (NAQUIRA et al. 1978). Für die Vermutung einer zentralen Serotonin-Freisetzung (SCHIEVELBEIN et al. 1961) spricht auch die nach chronischer Behandlung gefundene Absenkung des 5-HT-Spiegels; sie beruht jedoch weniger auf einer reduzierten Enzymaktivität der Tryptophan-hydroxylase als vielmehr auf einer herabgesetzten Tryptophanaufnahme in die Synaptosomen (BALFOUR u. BENWELL 1980). Der Blutspiegel gegenüber Nichtrauchern ist nicht signifikant verändert (TROJNAR 1976).

Im Vordergrund der Untersuchungen zur zentralen Nicotinwirkung stehen jedoch die verhaltensmäßigen Aspekte. U. a. wurde für Tier und Mensch eine erhöhte Wachsamkeit und Aufmerksamkeit nachgewiesen (RUSSELL 1976), ein Stimulationseffekt, der im EEG als Desynchronisation der α -Wellen zu erkennen ist. Auch eine Verbesserung der Lernfähigkeit wird berichtet (LARSON u. SILVETTE 1971).

Gerade Experimente zur Verhaltensbiologie zeigen jedoch sehr widersprüchliche Ergebnisse, abhängig von Geschlecht, Stamm und Alter der Tiere sowie dem Versuchsschema.

Auch für das menschliche Rauchverhalten sind zentrale Komponenten ausschlaggebend: so steigert die Applikation des zentral wirksamen Nicotinantagonisten Mecamylamin den Zigarettenkonsum um rund 30 % (STOLERMAN et al. 1973).

3.4 Metabolische Wirkungen

Während bei den zentralen Effekten des Nicotins gleichermaßen direkte wie indirekte Wirkmechanismen einbezogen sind, stehen bei den metabolischen Wirkungen die indirekten, durch biogene Amine vermittelten, im Vordergrund. Hierbei kommt den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks besondere Bedeutung zu. Einerseits stehen sie unter Kontrolle der vegetativen Zentren des Hypothalamus, andererseits werden sie von dem Alkaloid selbst direkt stimuliert. Dadurch kommt es zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, die beide - wenn auch in unterschiedlichem Umfang - einen steigernden Effekt auf Grundumsatz und Glycogenolyse ausüben. Auf diese Dauerstimulation des sympatho-adrenalen Systems wird die bei Rauchern zu beobachtende Abnahme des Körpergewichtes zurückgeführt (HENSCHLER 1980), da während des Rauchens die Noradrenalin- und Adrenalin-Ausschüttung erhöht ist (CRYER et al. 1976). Außerdem ist ein Anstieg des Glucosespiegels (SPOHR et al. 1979) sowie der unveresterten Fettsäuren (RATZMANN et al. 1974) im Blut zu verzeichnen, dem ein Anstieg der AT-LPL [= adipose tissue lipo-protein lipase] parallel läuft (BRUNZELL et al. 1980). Dieses Enzym ist für die Aufnahme freier Fettsäuren und ihre Festlegung als Triglyceride in den Adipozyten Umsatz-limitierend.

Während der glycogenolytische Effekt nach Adrenalektomie verschwindet, bleibt der lipolytische erhalten (MILTON 1966), wahrscheinlich über direkte Stimulation adrenerger Nervenendigungen im Fettgewebe (STOCK u. WESTERMANN 1963). Darüber hinaus scheinen hierfür auch die Glucocorticoide von Bedeutung zu sein: sie besitzen einen "permissiven Charakter" (BIZZI et al. 1972) und unterliegen ihrerseits - zumindest die 11-Hydroxycorticosteroide - dem Einfluß des Nicotins (KERSHBAUM et al. 1968).

Nach diesen Untersuchungsergebnissen läßt sich eine Einflußnahme des Alkaloides im Sinne der lipo- bzw. glucostatischen Theorie vermuten. Da es sich hierbei jedoch nur um kurzfristige Regulationsmechanismen handelt, dürfte auch die anorexigene Wirkung des Nicotins nur temporär sein. Tatsächlich läßt sich bei zeitlich limitierter Nahrungsaufnahme ("deprivation") ein anorexigener Effekt geringer Dosen nur für zwei Stunden nachweisen, eine antidipsogene Wirkung ist gar nicht zu verzeichnen (MÜNSTER u. BÄTTIG 1975). Nur große Dosen zeigen bei diesem Versuchsschema eine über die gesamte Futterzeit reichende anorexigene Wirkung; sie läßt sich mittels des zentralwirksamen Mecamylamin aufheben. CLASSEN und BÄTTIG (1976) beschreiben - bei allerdings unklarem Fütterungsmodus - eine vorübergehende, kurzfristig mit erhöhtem Glucosespiegel korrelierte Anorexie. Chronische Behandlung bei unbeschränkter Futteraufnahme bleibt ohne Effekt (SCHECHTER u. COOK 1976), auch auf den Blutzuckerspiegel (ERBACHER et al. 1940). Während auch beim Menschen die Blutzuckerwerte unverändert erscheinen, ist der Wert an Serum-Cholesterin dem Ex-Raucher (GLAUSER et al. 1970) und dem Nicht-Raucher (KARVONEN et al. 1959) gegenüber deutlich erhöht. Der Gesamtgehalt incl. Triglyceriden scheint jedoch unbeeinflusst zu bleiben.

Betroffen ist - über die calorigene Wirkung des Adrenalins - auch der Grundumsatz. So fanden SCHMITTHENNER et al. (1957) eine Steigerung des O_2 - Verbrauches, die auf eine Beschleunigung des oxidativen Metabolismus zurückzuführen sein mag (HIMMS-HAGEN 1967) und womöglich der Toleranzentwicklung unterliegt (ERBACHER et al. 1940). Raucher zeigen Ex-Rauchern gegenüber eine erhöhte Sauerstoffaufnahme (GLAUSER et al. 1970); der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch bislang ungeklärt, da sie auch nach chronischer Sympathicolyse auftritt (GÜLKER u. HEUER 1981).

Zu den metabolischen Wirkungen des Nicotins gehören auch einige seiner Einflüsse auf Enzyme. Zwar beschleunigt Nicotin seinen eigenen Abbau nicht (s. 3.2), doch beeinflusst es die mikrosomalen N-demethylierenden Enzyme der Leber (ALI et al. 1980), insbesondere die Aktivität der hepatischen Tryptophan-dioxygenase und Tyrosin-transaminase (RUDDON u. COHEN 1970). Dieser für eine Reihe von Einzelstoffen nachgewiesene Einfluß ist besonders für den sog. first-pass-Effekt¹ von Bedeutung.

Da die Tryptophan-dioxygenase weiterhin eng mit dem Serotoninspiegel, dieser aber mit Abhängigkeit und Nahrungsaufnahme verknüpft ist (OPITZ 1967), sollte nach CURZON (1969) eine Reduzierung des 5HT-Gehaltes zu erwarten sein. Tatsächlich liegen von BENWELL und BALFOUR (1979) solche Ergebnisse vor.

3.5 Hormonale Wirkungen

Nicotin greift in mannigfaltiger Weise in den Hormonhaushalt ein (s. a. VOLLE u. KOELLE 1975); im hier zu erörternden Zusammenhang sind insbesondere Einflüsse des Nicotins auf stoffwechselaktive Hormone wie die Schilddrüsenhormone interessant (bezüglich der Neurohormone s. 3.3). Dabei werden in der älteren Literatur bei Rauchern häufig Symptome des Hyperthyreoidismus beschrieben (s. u. a. SCHLUMM 1932); hier entstehen jedoch wieder Zuordnungsprobleme, da diese Befunde wie auch die zu verzeichnenden erhöhten Jodspiegel (ebenda) auf eine gesteigerte Adrenalinausschüttung zurückgeführt werden können. Andererseits haben weitere Rauchbe-

¹ first-pass-Effekt: die Erscheinung, daß ein oral (oder intraperitoneal) zugeführter Arzneistoff, der mit dem Pfortaderblut zunächst die Leber passieren muß, schon bei dieser ersten Leberpassage weitgehend metabolisiert wird.

standteile wie das Thiocyanat hemmenden Einfluß auf die Biosynthese der Schilddrüsenhormone (REINWEIN u. IRMSCHER 1965). ANDERSSON et al. (1980) fanden bei Verwendung reinen Nicotins eine deutlich verminderte TSH-Sekretion; dies gilt auch im Vergleich Raucher zu Nichtrauchern, doch weisen erstere höhere Thyroxin-Spiegel auf (MELANDER et al. 1981). Da Rauchen die oxidative Metabolisierung des Thyroxins eher stimuliert als inhibiert, liegt die Annahme einer erhöhten Sekretionsrate nahe. Nach Aufgabe des Rauchens würde sie sich normalisieren. Als Wirkmechanismus bleibt wegen fehlender TSH-Stimulierung und einer auszuschließenden erhöhten Sympathicusaktivität nach Nicotinentzug eine zentrale Komponente zu vermuten. Tatsächlich ist der inhibierende Effekt des Tabakalkaloides auf die TSH-Sekretion durch das zentral wirksame Mecamylanin zu blockieren (ANDERSSON et al. 1980) (zur Wirkung auf ADH s. a. 3.7).

3.6 Wirkungen auf Geruch und Geschmack

Wie schon in 2.1 dargestellt, liegt bei der Geschmackswahrnehmung eine komplexe neurophysiologische Funktion vor, die mehr als nur die Differenzierung der vier primären Geschmackssensationen beinhaltet. Mehrere Variable sorgen dabei für eine starke individuelle Streuung der "normalen" Grenzwerte, u. a. Alter, genetische Vorbedingungen, Nahrungsvorlieben und -abneigungen sowie Löslichkeit, Struktur und Temperatur (KRUT et al. 1961, PFAFFMANN 1964).

Auch für den Tabakgenuß sind diese Komponenten grundlegend, insbesondere für das Aroma des Tabaks, während der Geschmack nur eine geringe Würdigung erfährt (LARSON et al. 1961). Wenig ist jedoch bislang über die Bedeutung des Nicotins für Geruchs- und Geschmackspereption von Nahrungsstoffen sowie zum eigenen Geruch und Geschmack bekannt.

Dabei stellten KAPLAN et al. (1963) eine hochsignifikante Verbindung zwischen hoher Reizschwelle für Bitterstoffe und einer Rauchquantität von mehr als 20 Zigaretten pro Tag fest. Gerade die Geschmacksempfindung "bitter" scheint ein wesentliches Differenzierungsmerkmal zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu sein: während die mittleren Schwellenwerte für süß, sauer und salzig nicht signifikant unterschiedlich sind, liegt der für die Empfindung "bitter" im Raucherkollektiv wesentlich höher. Dies ist gleichzeitig mit einer geringeren Abneigung gegen Speisen verknüpft (FISCHER et al. 1961). Fortlaufendes Rauchen erhöht diesen Grenzwert progressiv.

Doch auch hier mag Nicotin nicht der einzige relevante Bestandteil sein; 17 weitere Alkaloide, 12 Stickstoffbasen des Pyrrol- und Pyridin-Typs sowie 15 Amine mit bitterem Geschmack werden während des Rauchens im Speichel gelöst und so wahrgenommen (WERLE u. SCHIEVELBEIN 1961 u. 1962). Daher überrascht es nicht, daß in Kollektiven bitter-sensitiver Probanden weniger Raucher zu finden sind (KRUT et al. 1961). Keine Korrelation läßt sich dagegen zwischen Rauchen und Geruchsempfindlichkeit feststellen (FORDYCE 1961); indessen berichten intermittierende Raucher sowohl über Geschmacks- wie Geruchsbeeinträchtigungen durch das Rauchen (PETERSON et al. 1968). So ist direkt nach dem Rauchen eine Geschmacksherabsetzung für Phenylthioharnstoff feststellbar (HALL u. BLAKESLEE 1945).

Nach Entzug ist ein deutlicher Anstieg der Wahrnehmung für "bitter" festzustellen, begleitet von einer auffälligen Vorliebe für süße Geschmacksrichtungen (PETERSON u. LONERGAN 1968).

Wenn auch aufgrund der großen individuellen Unterschiede Schwierigkeiten in der statistischen Absicherung der Befunde

bestehen, ist doch eine kausale Beziehung zwischen der Fähigkeit der Bitter-Wahrnehmung und dem Rauchen sichergestellt. Dies ist in diesem Zusammenhang insofern von Bedeutung, als nach Beendigung des Rauchens die verbesserte Empfindungsfähigkeit - evtl. gepaart mit einer Bevorzugung süßer Komponenten - sich auf den Appetit und damit letztendlich auch auf das Körpergewicht auswirkt.

3.7 Wirkungen auf die Flüssigkeitsaufnahme

Während der Wirkung des Nicotins auf die Nahrungsaufnahme ein homogener Aspekt zugrunde liegt, ist dies bei der Beeinflussung der Flüssigkeitsaufnahme in praxi nicht der Fall (LICKINT 1939). Im Experiment deuten die Ergebnisse auf einen zentralen Effekt im Sinne einer "Durstreduktion" hin: MÜNSTER und BÄTTIG (1975) wiesen dies durch Elektrostimulation des hypothalamischen "Durstzentrums" nach. Nicotin zeigte eine deutliche Heraufsetzung der zur Auslösung sofortigen Trinkens nötigen Reizstärke. Der nur peripher wirkende Ganglienblocker Hexamethonium blieb wirkungslos, während das zentralwirksame Mecamylamin auch diese Nicotinwirkung antagonisierte. Es ist somit auch unwahrscheinlich, daß es sich lediglich um eine Reduzierung des prandialen Anteils aufgrund einer "Nicotinanorexie" handelt (s. a. SANGER 1978).

Die bei chronischer Nicotinbehandlung zu beobachtende Hypodipsie - verbunden mit Oligurie - könnte durch folgenden zentralen Wirkmechanismus zu erklären sein: aufgrund anatomischer und physiologischer Befunde (s. u. a. BURN et al. 1945) wird eine Stimulation des Nucleus supraopticus sowie assoziierter Nuclei in ihrer Verbindung zur Neurohypophyse vermutet, die zur Freisetzung von ADH führt. Dadurch kommt es zu einer antidiuretischen Wirkung mit renalem Angriffspunkt

(MERTZ 1961), zu deren Auslösung schon drei schnell hintereinander gerauchte Zigaretten genügen (KREUTZIGER et al. 1955). Daß es sich hierbei nicht um einen diffusen Raucheffekt handelt, zeigt die Tatsache erhöhter ADH-Konzentrationen im Human-Plasma nach Nicotin-Injektionen (CONTE-DEVOLOUX et al. 1976). Auch hier ist Mecamylamin in der Lage, die so bedingte Diuresehemmung aufzuheben (MANSNER u. MATTILA 1975), was zur Annahme eines zentralen Mechanismus führte.

3.8 Wirkungen auf Nahrungsaufnahme und Körpergewicht

Die Beeinflussung des Appetits durch das Rauchen ist eine geläufige Tatsache und reicht von der hunger-dämpfenden Zigarette vor dem Essen über erhöhten Rauchbedarf bei Reduktionsdiäten bis zu den noch lebendigen Erfahrungen der Nachkriegszeit. Als möglicher Mechanismus wurde eine Hemmung der Magenkontraktion angeboten - sei es in der Vermittlung über den Nervus vagus oder die Nervenendigungen in der Mucosa selbst (BROZEK u. KEYS 1957). Unberücksichtigt bleibt hierbei jedoch die Rolle irritierender Rauchbestandteile wie der Tanninsäure u. a.

Bei Beschränkung auf das Nicotin zeigt sich im chronischen Versuch allerdings ein geradezu klassisches Dilemma: die dem Rauchen entsprechenden, relativ geringen Mengen zeigen oftmals keine oder nur schwache Wirkungen; größere, effektive Dosen ziehen jedoch schon toxische Effekte mit sich und sind so für den Langzeitversuch ungeeignet. Unter diesem Aspekt muß auch der Befund von AVERETT (1962) gesehen werden, der nach täglicher Injektion von 4,5 mg/kg (!) Nicotin eine Anorexie in Verbindung mit verringertem Gewichtszuwachs feststellte. Ähnliche Einschränkungen gelten

auch für die Ergebnisse von BHAGAT et al. (1974), die von der 2. bis 5. Versuchswoche eine verminderte Futteraufnahme, in der 6. Woche jedoch eine Mehraufnahme registrierten; letztere wäre kompensatorisch zu erklären.

Insbesondere für Injektionsversuche und ihre Ergebnisse darf die Bedeutung der Hell-Dunkelphase als aktivitätssteuerndes Element sowie der circadianen Variation nicht unterschätzt werden; so zeigt Nicotin für die Dunkelphase eine erhöhte Toxizität (v. MAYERSBACH 1976). In Verbindung mit häufigen Störungen der Tiere durch die mit der parenteralen Nicotinzufuhr verbundene Handhabung ist nicht auszuschließen, daß sich weitere Effekte wie Rhythmusstörung und -verschiebung im Wirkparameter niederschlagen.

Daraus erklärt sich, daß bei chronischen Versuchen nur noch sehr große (bis toxische) Dosen eine anorexigene Wirkung zeigen (AVERETT 1962, BECKER u. KING 1966), während selbst die der Nicotinaufnahme eines mittleren bis schweren Rauchers entsprechenden Dosen ohne Einfluß auf den Appetit (SCHECHTER u. COOK 1976) und das Körpergewicht (WERLE u. USCHOLD 1948) bleiben, geschweige denn geringe Nicotinmengen (ERBACHER et al. 1940).

Zumindest bei akuter Nicotinzufuhr scheint eine Beeinflussung der hypothalamischen Regelung vorzuliegen. So zeigten MÜNSTER und BÄTTIG (1975) eine Erhöhung des die Nahrungsaufnahme auslösenden Schwellenreizes bei hypothalamisch stimulierten Ratten nach Nicotin. Dieser Effekt hielt für rund eine Stunde an und war durch das zentral wirksame Mecamylamin zu blockieren; Hexamethonium blieb ohne Einfluß.

In bezug auf das Körpergewicht kommt auch der Flüssigkeitsaufnahme ein nicht unerheblicher, wenn auch nur kurzfristi-

ger Einfluß zu; so vermag starkes Trinken das Gewicht innerhalb kürzester Zeit beträchtlich zu erhöhen. Bei intakten Autoregulationsmechanismen bleibt jedoch auf Dauer gesehen eine feste Relation zur Trockenmasse des Organismus erhalten.

Das geringere Körpergewicht von Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern führte die WHO (1975) jedoch weniger auf eine verringerte Nahrungsaufnahme als vielmehr auf eine Verschlechterung der Nahrungsausnutzung zurück (zur Problematik der Körpergewichtsbewegungen nach Nicotinentzug siehe 5.).

4. Experimenteller Teil I: Zum Modell der chronischen Nicotinzufuhr bei Ratten

In den beiden folgenden tierexperimentellen Teilen soll über einige pharmakologische Wirkungen des chronisch zugeführten Nicotins berichtet werden. Es handelt sich dabei um Folgeerscheinungen, die aufgrund der besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften dieses Alkaloides nicht durch einige wenige Einzeldosen hervorgerufen werden können. Um die Verbindung dieser Aspekte mit dem Rauchverhalten des Menschen herstellen zu können, müssen der Weg der Zufuhr, die eingesetzte Dosis sowie die Verteilung dem menschlichen Muster ähneln.

Als Formen einer solchen intensiven Dauereinwirkung werden in der Literatur mehrere Möglichkeiten der chronischen Zufuhr dargestellt (STOLERMAN et al. 1973):

- wiederholte intraperitoneale Injektionen,
- subcutan implantierte Reservoirs,
- orale Zufuhr mit dem Trinkwasser.

Wie schon in 3.2 beschrieben, sind diese Applikationsformen geeignet, Nicotin-Toleranz und Abhängigkeit zu erzeugen; es wird jedoch ein Einfluß der Art der Beibringung auf die biochemischen und verhaltensmäßigen Effekte des Nicotins vermutet (BALFOUR 1980). Die Entwicklung einer physischen Dependenz ist offensichtlich keine Voraussetzung dafür.

4.1 Kriterien eines geeigneten Modells für Studien der chronischen Nicotinzufuhr bei Ratten

Gerade für Langzeitversuche muß ein akzeptables Tiermodell jedoch mehreren Anforderungen genügen:

- Reproduzierbarkeit,
- kompatible Zeitspanne,
- einfache Handhabbarkeit, auch bei großen Kollektiven,
- Wirtschaftlichkeit und Ungefährlichkeit,
- Begrenzung auf möglichst wenige Einfluß nehmende Variable.

Während die vier ersten Punkte Gebote allgemeiner Natur darstellen, engt das letztgenannte Kriterium im hier vorliegenden Zusammenhang den Versuchsaufbau von vornherein auf die Verwendung des reinen Alkaloides selbst ein. Auch Art und Umfang der zu untersuchenden Wirkungen setzen der Wahl der Methode bereits enge Grenzen. Die Ratte als nachtaktives Tier nimmt den größten Teil der Nahrung in der Dunkelphase zu sich; daher ist die nächtliche Nicotinzufuhr zur Beobachtung der Einflüsse auf Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme besonders effizient. Hinzu kommt, daß auch beim Raucher die Aufrechterhaltung "seines" Nicotinspiegels über das sog. "self-titrating" an seine Aktivitätsphase gekoppelt ist, während der er unbewußt für eine gleichmäßige Zufuhr und damit auch Verteilung des Alkaloides im Körper sorgt (FRITH 1971). Daher kann nur eine Methode, die diesen Gegebenheiten möglichst weitgehend nahekommt, die Voraussetzung für entsprechende in-vivo-Versuche bilden.

So muß vor allem während der relevanten Zeiträume ein zu starkes Absinken der Nicotin-Konzentration in Blut und Gewebe verhindert werden. Im Hinblick auf die pharmakologischen Wirkungen und den Blutspiegel ist hierzu am ehesten eine Serie intravenöser Injektionen (üblicherweise 2 - 4 mg/kg alle 30 oder 60 Sekunden: ARMITAGE et al. 1968) geeignet, gefolgt von einer täglich mehrmaligen, über Wochen reichenden intraperitonealen Applikation. Abgesehen davon aber, daß die Forderung der einfachen Handhabbarkeit damit nicht erfüllt ist, birgt die unvermeidliche ständige Belä-

stigung der Tiere mit steigender Intensität und Dauer der Behandlung die Gefahr unphysiologischer Veränderungen der circadianen Rhythmik und damit verhaltensgeprägter Abläufe in sich.

Implantate mit ihrer stets gleichbleibenden, vom Tier nicht zu beeinflussenden Abgaberate sind einerseits weder dem individuellen akuten Bedarf anzupassen, was die zeitliche Abfolge sowie die Höhe der Zufuhr rate betrifft, noch dürfen die erforderlichen chirurgischen Eingriffe in ihrer Auswirkung - insbesondere auf die Entzugsphase - unterschätzt werden. Somit engen die zur Untersuchung anstehenden empfindlichen Parameter die Wahl der Methode weitgehend ein, und lassen nur die orale Zufuhr als adäquat erscheinen.

Doch auch diese Applikationsart erweist sich als nicht unproblematisch. Eine besondere Schwierigkeit liegt in den geschmacklich aversiven Eigenschaften des Nicotins. Betrachtet man die in der Literatur geschilderten Formen einer der Nicotinzufuhr mit dem Rauchen entsprechenden freiwilligen Selbstapplikation von Nicotin (s. u. a. YANAGITA et al. 1974, SMITH u. LANG 1980), so wurde dabei auf eine Umgehung der Geschmacksorgane geachtet. Damit führt lediglich die erwünschte pharmakologische Wirkung zur Selbstapplikation - unbeeinflusst von gustatorischen Einflüssen. Anders bei der oralen Aufnahme mit dem Trinkwasser. Diese der menschlichen Nicotinaufnahme durch das Rauchen ähnliche, in Zeitpunkt und Umfang vom Tier selbst zu regulierende Zufuhr wird in der Literatur zwar häufig als "Methode der Wahl" bei chronischen Experimenten verwandt (s. u. a. WENZEL u. AZMEH 1970, STOLERMAN et al. 1973, PETERS et al. 1979, DAHLSTRÖM et al. 1980, HÄGGENDAHL u. HENNING 1980, LARSSON et al. 1980, FALKEBORN et al. 1981, KROUS et al. 1981), birgt jedoch meh-

rere Probleme in sich. So registrieren Ratten Nicotin im Trinkwasser schon in sehr geringen Konzentrationen von ca. 3 mg/l, was von einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Reduktion der Trinkmenge bis zu fast völliger Verweigerung (NAQUIRA u. ARQUEROS 1978) und bei genügender Dauer zum Tod durch Exsikkose führt. Wenn auch, wie von PETERS (1980) postuliert, die Verminderung der Trinkmenge um 30 - 50 % das Tier nicht schädigt und den notwendigen Umfang der Aufnahme von Trockenfutter nicht beschränkt, so ist doch eine Wertung solcher Ergebnisse im Hinblick auf die Relation der Futter- und Flüssigkeitsaufnahme nicht möglich: Bei unbeschränktem Zugang pendelt sich nämlich rasch ein fester Futter-Wasser-Quotient ein; dieses Gleichgewicht und damit die Vergleichsgrundlage wird bei einseitiger bzw. ungleichmäßiger Beeinflussung der Parameter gestört. Eine intragastrische Zufuhr von Nicotin, die unter Umgehung solcher oralen Sensationen dieser Zufuhr vergleichbar ist (JOHNSTON 1942), entfällt aus den schon für die parenterale Applikation angeführten Gründen. Ein Anliegen dieses ersten experimentellen Teils mußte somit darin bestehen, die Aufnahme relevanter Nicotinmengen unter Beibehaltung der ursprünglichen Trinkmengen zu gewährleisten.

Ein weiterer - hier zu widerlegender - Einwand gegen die orale Zufuhr liegt im sog. "first-pass"-Effekt begründet (s. 3.2). TURNER (1975) konnte jedoch zeigen, daß auch hier Nicotinspiegel nicht nur erreicht, sondern überstiegen werden, die mit anderen Applikationsarten erzielt worden sind. Dabei sind sie denen bei Rauchern (ARMITAGE et al. 1974) sehr ähnlich. Die für diese Art der Nicotinzufuhr besonders geeignete Spezies stellt wegen ihres im Vergleich zu anderen Arten reduzierten Metabolismus (TURNER 1975) die Ratte dar; sie wurde daher als einziges Versuchstier eingesetzt.

4.2 Allgemeine Versuchsbedingungen

Als Versuchstiere dienten weibliche Sprague-Dawley Ratten, bezogen von der Züchterei Willy Gassner, 8741 Sulzfeld, die zu Versuchsbeginn etwa 200 g wogen. Die Tiere waren in einem klimatisierten Tierraum bei $22 \pm 1^{\circ} \text{C}$, 55 % relativer Luftfeuchte und 12-Stunden Hell-Dunkelrhythmus (Schaltzeiten 8 Uhr/20 Uhr) einzeln in Spezialkäfigen zur verlustlosen Messung des Futterverbrauches (s. OPITZ 1965) untergebracht; sie befanden sich in zwei Etagen à 12 Käfigen in Stahlrohrgestellen. Standardfutter - ALTROMIN Typ N 1320 - und Trinkflüssigkeit standen jederzeit in unbeschränkter Menge zur Verfügung, letztere in 250 ml Kunststoffflaschen mit Kugelventil aus rostfreiem Stahl.

Die Versuchsgruppen umfaßten je nach Experiment 4, 6 oder 12 Tiere, wobei die Gruppeneinteilung immer beide Etagen des Stahlrohrgestells umfaßte. Jeder Versuch begann mit einer 10-tägigen behandlungsfreien Eingewöhnungszeit, auf die eine 3-tägige behandlungsfreie Meßperiode zur Ermittlung der individuellen Basalwerte [Mittelwert der drei Tage] folgte. In dieser Zeit erhielten die Tiere Leitungswasser als Flüssigkeit. Daran schloß sich eine Versuchsperiode an, in der nur noch den Tieren der Kontrollgruppe Leitungswasser zur Verfügung stand; sie umfaßte bei den Versuchen zur chronischen Nicotinzufuhr mindestens 18 Tage. In der nachfolgenden behandlungsfreien Nachperiode erhielten sämtliche Gruppen wieder Leitungswasser.

Die Messung des Körpergewichtes erfolgte alle 48 Stunden, die des Futter- und Flüssigkeitsverbrauchs bei akuten Versuchen alle 24 Stunden, bei chronischen Versuchen alle 48 Stunden auf einer Mettler PS 1200 Schnellwaage, stets zwischen 10 und 11 Uhr.

Bei den Auswertungen wird jeweils immer der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler angegeben. Die Signifikanzberechnung erfolgte nach Student's t-Test für gepaarte bzw. ungepaarte Werte.

Eingesetzte Substanzen und Lösungen:

Nicotin-Tartrat	[ICN 11499] gelöst in Aqua dest.; pH 4,5; die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf mg freie Base pro Liter.
Herba santa	Fa. Caesar & Loretz, Hilden, Nr. 569. Verwandt wurde ein Decoct [nach DAB 7].
Citronensäure-Phosphatpuffer	0,1 m Citronensäure; 0,1 m Na_2HPO_4 .
Tylose ^R) Polyvinylalkohol) Gummi arabicum)	jeweils 0,5 % kolloidale Lösungen [Gew/Vol].
"KULKOSKY"-Lösung	3 Vol% Glucose H_2O -frei; 0,125 Vol% Saccharin solubile; 1 Vol% NaCl.
Zink-Sulfat-Lösung	5 % [Gew/Vol] [MERCK Nr. 8883].

4.3 Eigene methodische Untersuchungen

4.3.1 Einfluß des pH-Wertes

Bei Zusatz von Nicotin zum Trinkwasser kommt es von 50 mg/l an zu einer deutlichen Reduktion der Trinkmenge. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der bei einigen Tierarten - auch bei Ratten - vorhandene Geschmackssinn für die Wasserstoffionenkonzentration des Wassers, der einen der sensibelsten Mechanismen, die Regulation des internen pH-Wertes, zumindest teilweise reguliert (ZOTTERMAN 1956).

Um festzustellen, inwieweit der pH-Wert einer Nicotinlösung die Flüssigkeitsaufnahme beeinflusst, erhielten vier Versuchsgruppen mit je 6 Tieren eine Nicotin-Tartrat-Lösung [100 mg/l Aqua dest.], die mit Citronensäure-Phosphatpuffer auf die pH-Werte 2,5; 4,5; 6,5 und 8 eingestellt wurden (s. Abb. Nr. 5).

Die Ergebnisse lassen erkennen, daß der pH-Wert keine Bedeutung für die Aufnahme des Nicotin-haltigen Trinkwassers besitzt; lediglich im alkalischen Bereich erscheint die Flüssigkeitsaufnahme reduziert - sowohl ohne wie mit Nicotin-zusatz. Dies stimmt mit den Befunden von FÜRST et al. (1962) überein; unabhängig vom pH-Wert tritt eine starke, 50 % überschreitende Abnahme der Flüssigkeitsmenge auf.

Innerhalb des hier angewandten groben Rasters ist eine Bevorzugung von Lösungen im sauren pH-Bereich festzustellen, die bei vielen Spezies eine erstaunliche Toleranz für Säuren beinhaltet (KARE u. FICKEN 1963). Sie bleibt für die Aufnahme Nicotin-haltiger Lösungen jedoch ohne jede Bedeutung,

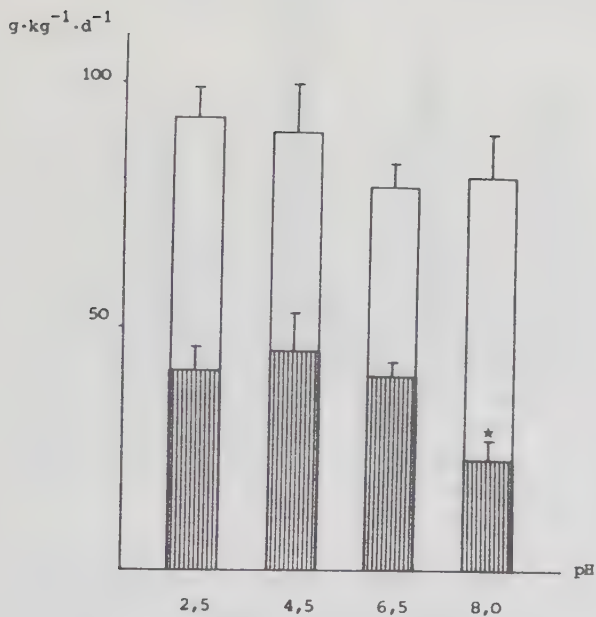


Abbildung Nr. 5:

Abhängigkeit der Flüssigkeitsaufnahme bei Ratten (n=6) vom pH-Wert einer Nicotin-Tartrat-Lösung [100 mg/l]

Belles Feld: Basalverbrauch (Leitungswasser pH 5,5)

Gestreiftes Feld: Verbrauch an Nicotin-Tartrat-Lösung

Angaben: $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$

Signifikanzen: nach Student's t-Test

* $p < 0,05$

sonst nicht signifikant

da es nicht möglich ist, die Aufnahme von Nicotin mit dem Trinkwasser durch Ansäuern wesentlich zu steigern.

4.3.2 Einfluß der Viskosität

Neben anderen physiko-chemischen Stimuli ist auch die Konsistenz der Nahrung - bei Flüssigkeiten somit die Viskosität - von Bedeutung für die Aufnahme (JACOBS u. SHARMA 1969). Da eine Erhöhung der Viskosität innerhalb gewisser Grenzen von Ratten mit einer Erhöhung der Trinkmenge beantwortet wird und geschmackliche Beeinträchtigungen in den Hintergrund treten lassen kann (BEIDLER 1978), bot sich ein Zusatz viskositätserhöhender Substanzen an. Dabei wurden nur solche in die engere Wahl genommen, von denen eine chemische Interaktion mit dem Nicotin-Tartrat ausgeschlossen werden konnte. Es waren dies Polyvinylalkohol, Tylose^R und Gummi arabicum als 0,5 %ige kolloidale Lösungen; der Nicotinzusatz betrug 100 mg/l (s. Abb. Nr. 6).

Die Ergebnisse zeigen, daß durch Zusatz viskositätserhöhender Substanzen die Trinkmenge zwar tatsächlich ansteigt, diese Erhöhung jedoch je nach Substanz unterschiedlich stark ist und sich bei Zusatz von Nicotin nicht aufrechterhalten läßt. Auch hier sinken die aufgenommenen Flüssigkeitsmengen unter 50 % des normalen täglichen Wertes, so daß keine Verbesserung erzielt werden konnte.

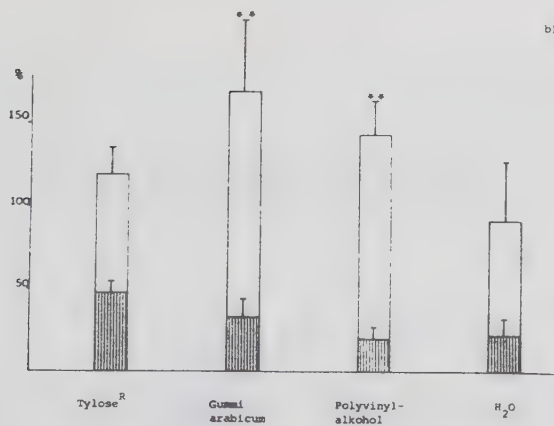
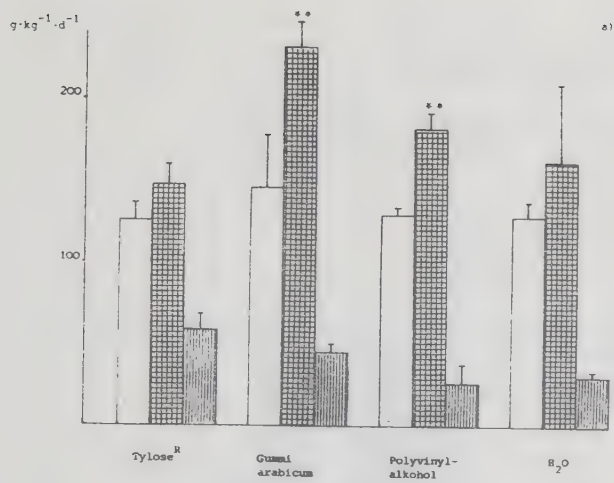


Abbildung Nr. 6

Abbildung Nr. 6:

- a) Einfluß viskositätserhöhender Substanzen auf die Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung [100 mg/l] bei Ratten (n=6)

Helles Feld: Basalverbrauch an Leitungswasser

Kariertes Feld: Verbrauch an spezieller Lösung

Gestreiftes Feld: Verbrauch an spezieller Lösung plus Nicotin-Tartrat

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Signifikanzen: nach Student's t-Test

** p < 0,01

sonst nicht signifikant

- b) Prozentualer Anteil der täglichen Flüssigkeitsaufnahme mit (gestreiftes Feld) und ohne (helles Feld) Nicotinzusatz vom Basalwert

Angaben und Signifikanzen: wie oben

Abbildung Nr. 7:

- a) Einfluß hedonischer Effekte auf die Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung [100 mg/l] bei Ratten (n=12)

Helles Feld: Basalverbrauch (Leitungswasser)

Kariertes Feld: akuter Verbrauch an Lösung mit Nicotin-Tartrat

Gestreiftes Feld: Verbrauch an Lösung mit Nicotin-Tartrat nach 10 Tagen

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Signifikanzen: nach Student's t-Test

*** p < 0,001 ** p < 0,01

sonst nicht signifikant

- b) Prozentualer Anteil der akut (karierte Fläche) und nach 10 Tagen (gestreifte Fläche) aufgenommenen Nicotin-Tartrat-Lösung [100 mg/l] vom Basalwert

Angaben und Signifikanzen: wie oben

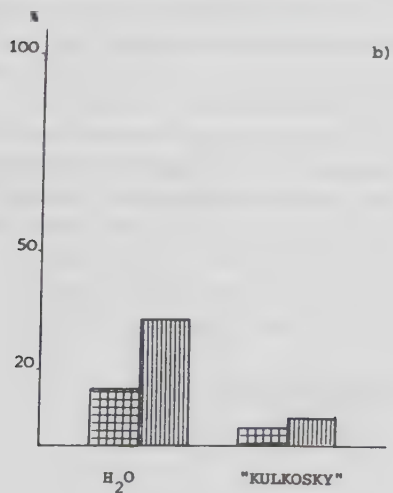
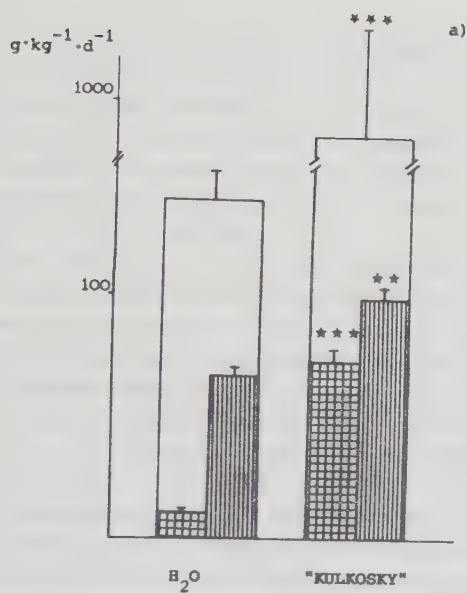


Abbildung Nr. 7

4.3.3 Einflüsse hedonischer Art¹

Hedonische Einflüsse vermögen über den ihnen innewohnenden motivierenden Reiz ("Lustgewinn") das ingestive Verhalten zu beeinflussen; sie stellen somit den Gegensatz zum "Verleiden" (Vergällen) durch bittere Substanzen dar (PFAFFMANN 1964).

Dabei scheint schon der Trinkvorgang per se einen hedonischen Zug zu beinhalten und insbesondere Ratten zur Aufnahme höherer Flüssigkeitsmengen zu veranlassen, als zur Aufrechterhaltung des inneren Gleichgewichts nötig (PETERS 1980). Unklar ist bislang, ob es sich hierbei um ein genetisch fixiertes oder konditioniertes Verhalten handelt.

Der Einfluß chemischer Sinne hierauf wird am deutlichsten in der fast ubiquitär bei Invertebraten und Vertebraten - die Säuger eingeschlossen - vorhandenen Vorliebe für Süßes, die sich allerdings nicht auf alle für uns Menschen süßen Substanzen und jede beliebige Konzentration erstreckt (PFAFFMANN 1964).

Eine stark hedonisch wirkende Lösung wurde 1979 von KULKOSKY und CORNELL entwickelt (s. 4.2). Im folgenden Experiment sollte überprüft werden, ob die Vorliebe von Ratten für diese stark süße Lösung den flüssigkeitsreduzierenden Effekt des Nicotins aufzuheben in der Lage ist (s. Abb. Nr. 7).

¹ Hedonisch: mit Lustgewinn verbunden.

Die Abbildung verdeutlicht in der Tat eine starke Präferenz für diese Lösung bei Ratten. Sie zeigt aber auch, daß der Zusatz von Nicotin diesen Effekt wieder verschwinden und die Aufnahme unter 50 % der normalen täglichen Trinkmenge absinken läßt. Zwar scheint die Präferenz für Zucker ein Aspekt des Hungers zu sein (PFAFFMANN 1977), doch werden niedrig konzentrierte Lösungen (Saccharin bis 0,2 % Gew/Vol) auch von Tieren ohne Hunger oder Durst gierig aufgenommen. Bei höheren Konzentrationen sinkt die Aufnahme progressiv im Sinne einer "preference-aversion"-Funktion unabhängig vom calorischen Wert der Lösung. Hierin spiegelt sich der Einfluß eines positiven Geschmacksfaktors wider, der mit ansteigender Konzentration von einer negativen bis aversiven - evtl. bitteren - Komponente verdrängt wird (MOOK u. CSEH 1981). Auch in diesem Falle wurde die ursprüngliche Präferenz durch einen aversiven Faktor der Nicotininlösung abgelöst. Die beobachtete Abnahme der Trinkmenge kann jedoch nicht in vollem Umfang der antidiuretischen Wirkung des Nicotins durch ADH-Freisetzung und der daraus resultierenden Flüssigkeitseinsparung zugeschrieben werden; eher lassen die nach zehn Tagen der Nicotinexposition gestiegenen Trinkwerte den Umfang dieses - augenscheinlich der Gewöhnung unterworfenen - Effektes ermessen. Somit bieten sich zwei Möglichkeiten der Erklärung an: Verweigerung aufgrund einer pharmakologischen Wirkung des Nicotins oder geschmacklich bedingte Aversion.

Zur weiteren Klärung wurde beiden Gruppen am 11. Behandlungstag die "KULKOSKY"-Lösung ohne Nicotinzusatz angeboten (s. Abb. Nr. 8).

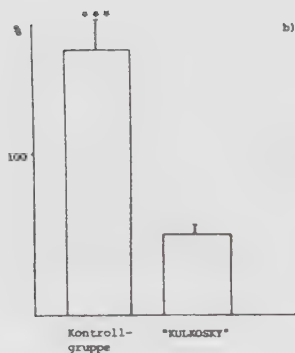
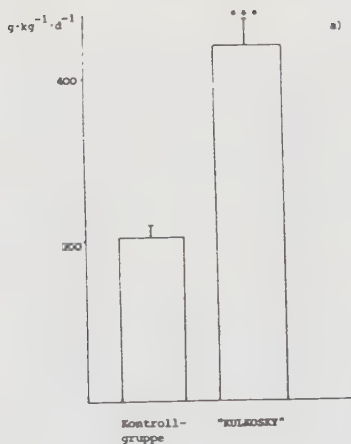


Abbildung Nr. 8:

a) Aufnahme einer hedonisch wirkenden Lösung nach 10-tägiger Nicotin-Behandlung auf die Flüssigkeitsaufnahme bei Ratten (n=12)

Angaben: $\bar{x} \pm \bar{m}$

Signifikenzen: nach Student's t-Test

*** $p < 0,001$

sonst nicht signifikant

b) Prozentualer Anteil der nach 10-tägiger Nicotin-Behandlung aufgenommenen "KULOSKY"-Lösung am Basalwert (Wasser bzw. "KULOSKY"-Lösung)

Angaben und Signifikenzen: wie oben

Die hier vorliegenden Resultate ergeben folgendes Bild: die Tiere der Kontrollgruppe, die vorher keinen Zugang zu dieser Lösung hatten, übertreffen zwar ihre vorherige Trinkmenge um über 60 %, sprechen jedoch längst nicht so stark auf die "KULKOSKY"-Lösung an wie die ursprüngliche Versuchsgruppe. Letztere steigerte ihre Flüssigkeitsaufnahme signifikant ($p < 0,01$), erreichte ihren Ausgangswert jedoch auch nicht mehr. Wenn man davon ausgeht, daß die sog. Kontrolltiere durch ihre geringen Trinkmengen wesentlich stärker einer Dehydrierung ausgesetzt waren als die Experimentaltgruppe, diese aber absolut gesehen mehr Nicotin aufgenommen hat, so erscheint die vermehrte Flüssigkeitsaufnahme erklärlich und in ihrem Umfang eher der aufgenommenen Nicotin- als der Trinkmenge korreliert. Unklar bleibt jedoch, warum die Stärke der ursprünglichen Präferenz nicht mehr erreicht wird. Eine "taste-aversion", die durch Verbindung der süßen Lösung mit den pharmakologischen Wirkungen des Nicotins hätte auftreten können, ist allerdings nicht zu erkennen.

4.3.4 Einfluß einschleichender Konzentrationen

Wie der zuvor geschilderte Versuch zeigt, ist die Aufnahme einer Nicotinlösung in gewissem Umfang von der Dauer der Exposition abhängig; trotzdem bleibt es bei einer gravierenden Reduktion der Trinkmenge. Auch niedriger konzentrierte Lösungen führen zu keiner Verbesserung: hier ist vielmehr zu befürchten, daß keine relevanten Mengen des Alkaloids mehr aufgenommen werden. Diese liegen bei $1,1 - 2,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, entsprechend der Nicotinaufnahme eines leichten bis mittleren Rauchers mit einem Konsum von 1 bis 2 Päckchen Zigaretten pro Tag (VOLLE u. KOELLE 1975).

Eine Möglichkeit, die Reduktion der Trinkmenge weitgehend zu verhindern, die Aufnahme notwendiger Nicotindosen jedoch zu gewährleisten, besteht nach PETERS et al. (1979) in einer allmählichen Erhöhung der Nicotinkonzentration über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Leider machen die Autoren keine Angaben über den zeitlichen Verlauf dieser vierwöchigen Anpassungsphase. Eine (wahrscheinlich) ähnliche, von DAHLSTRÖM et al. (1980) und LARSSON et al. (1980) angewandte Methode sieht eine Steigerung der Konzentration in der Trinkflüssigkeit von 5 über 25 auf 50 mg pro Liter in 48-Stunden-Abständen vor. Die letztgenannte Konzentration wird für ca. 20 Tage konstant gehalten, um anschließend auf eine endgültige Nicotinmenge von 100 mg/l gesteigert zu werden.

Während PETERS et al. (1979) sowohl mit weiblichen als auch mit männlichen Ratten arbeiten, jedoch keine Angaben über die jeweiligen Trinkmengen machen (!), verwenden LARSSON et al. (1980) und DAHLSTRÖM et al. (1980) ausschließlich Böcke. Auch hier ist eine Verminderung der Trinkmenge um 20 % zu beobachten.

Trotz dieses für die Bearbeitung der anstehenden Fragen zu hohen Prozentsatzes wurde diese Methode als Grundschemata beibehalten, um die Ergebnisse an weiblichen Tieren zu überprüfen und einen möglichen Einfluß auf die ADH-Wirkung abzuschätzen. Der Nicotingehalt wurde langsam im 48-stündigen Rhythmus gesteigert. Abweichend von den oben dargestellten Ergebnissen bezieht sich die Trinkmenge hier auf jeweils zwei Tage (s. Abb. Nr. 9).

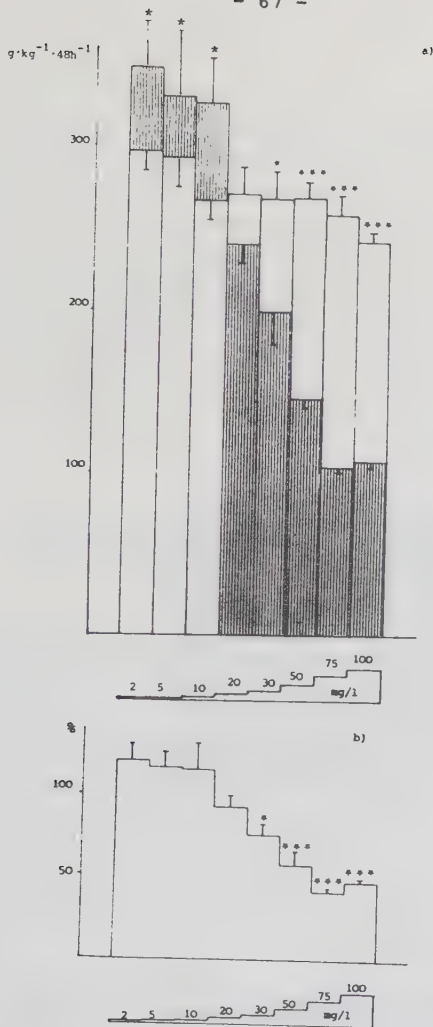


Abbildung Nr. 9:

a) Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung bei Ratten (n=12) in Abhängigkeit von einschleichenden Konzentrationen

Helles Feld: Kontrolltiere (nur Wasser)
Gestreiftes Feld: Versuchstiere (Nicotin-Tartrat-Lösung)

Die Konzentration der Nicotin-Tartrat-Lösung wird durch den Balken unterhalb der Graphik repräsentiert

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Signifikanzen: nach Student's t-Test

*** $p < 0,001$ * $p < 0,05$
sonst nicht signifikant

b) Prozentualer Anteil der Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung an der Trinkmenge der Kontrolltiere

Erläuterungen: wie oben

Auch mit Hilfe dieser Methode ist eine Abnahme der Trinkmenge auf unter 50 % des Kontrollwertes nicht zu verhindern. Das 48-stündige Meßintervall hat zwar den Vorteil, daß individuelle Schwankungen geringer erscheinen werden, die einschleichende Zufuhr trägt aber nur unwesentlich zur Erhöhung der aufgenommenen Nicotinmenge bei: Auffallend ist jedoch der signifikante Mehrverbrauch der Nicotingruppe bis zu einer Konzentration von 10 mg/l. Zwar bemerken Ratten Nicotin in der Trinkflüssigkeit schon bei 3 mg/l (NAQUIRA u. ARQUEROS 1978), doch lassen erst Konzentrationen von 10 mg/l und darüber die Trinkmengen abnehmen.

4.3.5 Einfluß einer "forced-choice-period" auf das nachfolgende Aufnahmeverhalten

CLARK (1969) beschrieb bei Ratten - allerdings ohne nähere Angaben - eine Präferenz für Nicotinlösungen [50 mg Tartrat = 16,7 mg Base pro Liter] gegenüber Wasser. Auf diese Konzentration reagieren Ratten jedoch schon mit einer Reduzierung der Trinkmenge (s. 4.3.4) bzw. mit Verweigerung, wenn gleichzeitig Nicotin-freies Trinkwasser angeboten wird (NAQUIRA u. ARQUEROS 1978). Das Präferenzverhalten - in diesem Fall die freiwillige Aufnahme größerer Mengen Nicotinhaltiger Lösung - könnte auch durch vorübergehend erzwungene Nicotinaufnahme ("forced-choice") im Sinne einer "Akklimationisation" beeinflusst werden.

Aufbauend auf Versuch 4.3.4 wurde den Tieren über weitere 14 Tage die Nicotin-Lösung [100 mg/l] als einzige Trinkflüssigkeit angeboten, so daß sie gezwungen waren, ihren Flüssigkeitsbedarf mit dieser Lösung zu decken (s. Abb. Nr. 10).

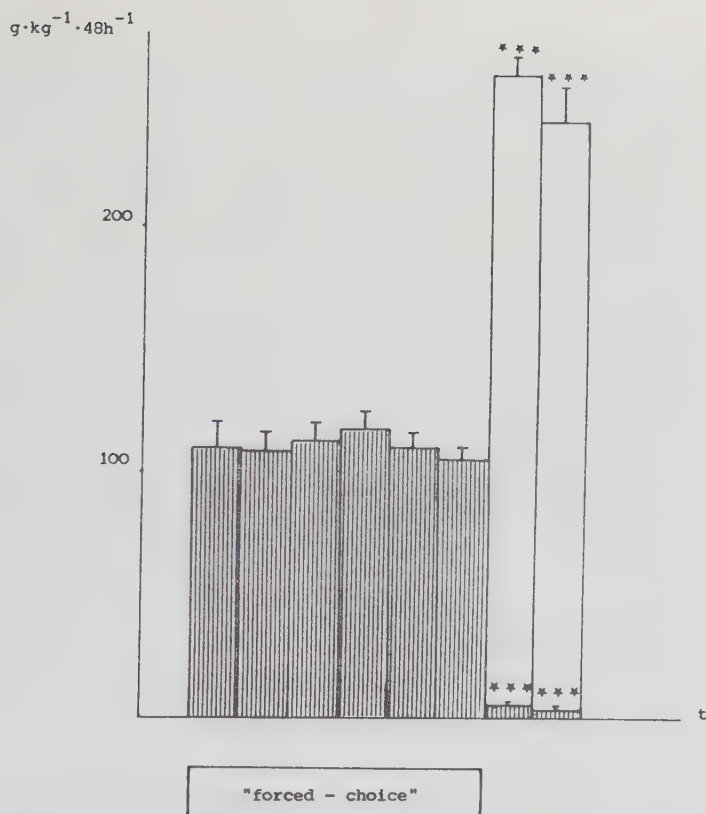


Abbildung Nr. 10:

Einfluß einer "forced-choice-period" auf die nachfolgende freiwillige Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung bei Ratten (n=12)

Helles Feld: Gesamttrinkmenge an Wasser

Gestreiftes Feld: Trinkmenge an Nicotin-Tartrat-Lösung [100 mg/l]

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Signifikanzen: nach Student's t-Test

*** $p < 0,001$

Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß eine "Akklimationisation" im Sinne einer Gewöhnung an Geschmack und/oder pharmakologische Wirkungen nicht stattfindet. Im Gegenteil: die schon sehr geringen Aufnahmemengen der ersten 48 Stunden sinken im zweiten Meßintervall weiter. Die Tiere zeigten zwar "Entzugssymptome" in Form erhöhter Unruhe, Aggressivität und Schreckhaftigkeit, doch erwies sich die trotz der langen Induktionszeit vorhandene Aversion gegen die Nicotinlösung stärker als mögliche positive psychische Korrelate der Nicotinwirkung. Dafür steigt die Aufnahme an dem nun wieder zur Verfügung stehenden "reinen" Wasser, die ohnehin 98 % der Gesamttrinkmenge ausmacht, schlagartig auf Werte der Vorperiode an: der durch die antidiuretische Wirkung des Nicotins bewirkte herabgesetzte Flüssigkeitsbedarf erreicht sofort wieder Ausgangsmengen. Anscheinend ist jedoch trotz der 14 Tage lang stark verminderten Flüssigkeitsaufnahme kein Defizit aufgetreten, das der Auffüllung bedarf: es kommt nicht zu einer überschießenden Aufnahme im Sinne eines "rebound"-Phänomens.

4.3.6 Einfluß einer durch ZnSO_4 bewirkten Anosmie

Aversive Tendenzen können, wie in 4.3.5 verdeutlicht, das ingestive Verhalten über lange Zeit beeinflussen. Hierbei greifen Geschmack und Geruch mit in die Steuerung ein. Schon die strukturellen Beziehungen zwischen Riechepithel und höher gelegenen Zentren zeigen die Bedeutung des Geruches für die Nahrungsaufnahme: außer zum amygdaloiden Komplex bestehen Verbindungen zu Thalamus und Hypothalamus; dabei erfolgt die Projektion des thalamischen Anteils auf den ventromedialen Hypothalamus, der seinerseits noch direkte Geschmacksstimuli erhält (GESTELAND 1978). Diese Region ist

aber primär für die Kontrolle des ingestiven Verhaltens verantwortlich (s. 2.2).

Versuche von HALL (1970) lassen eine Beeinflussung des Geruchssinnes durch Nicotin möglich erscheinen; da diese Experimente jedoch mit Tabakrauch durchgeführt wurden, bleibt unklar, inwieweit andere Rauchbestandteile am beobachteten Effekt beteiligt sind. Um olfaktorische Stimuli dauerhaft auszuschließen, wird bei Laboratoriumstieren eine Entfernung der Bulbi olfactorii durchgeführt. Dieser stereotaktische Eingriff widerspricht jedoch einigen der für diese Untersuchung geforderten Voraussetzungen. Daher bot sich zur Ausschaltung eventuell vorhandener Geruchseinflüsse auf die Aufnahme einer Nicotinlösung eine weit einfachere, von ALBERTS und GALEF (1971) entwickelte Methode an. Hierbei kommt es durch Spülung des Riechepithels mit 5 %iger Zink-Sulfat-Lösung zu einer passageren Anosmie.

Im folgenden wurde mit der behandelten und den beiden scheinbehandelten Gruppen wie bei den obengenannten Autoren verfahren. Die Kollektive umfaßten dabei jeweils 6 Tiere pro Gruppe (s. Abb. Nr. 11).

Aus den vorliegenden Resultaten läßt sich kein statistisch abgesichertes Ergebnis ableiten. Zum Teil beruht dies auf der unerwartet schweren gesundheitlichen Beeinträchtigung der Tiere durch den Eingriff selbst, die sich in stark abgesunkenen Körpergewichten sowie Futterverweigerung niederschlug. Hierauf mag sich auch die geringe Kollektivzahl der Originalarbeit zurückführen lassen. Zudem unterliegt die durch Zink-Sulfat-Lösung erzeugte akute Anosmie in ihrer Dauer großen Variationen (2 - 14 Tage); da sie hier nicht anderweitig überprüft werden konnte, sind Aussagen zu Dauer und Umfang des Effektes nicht möglich.

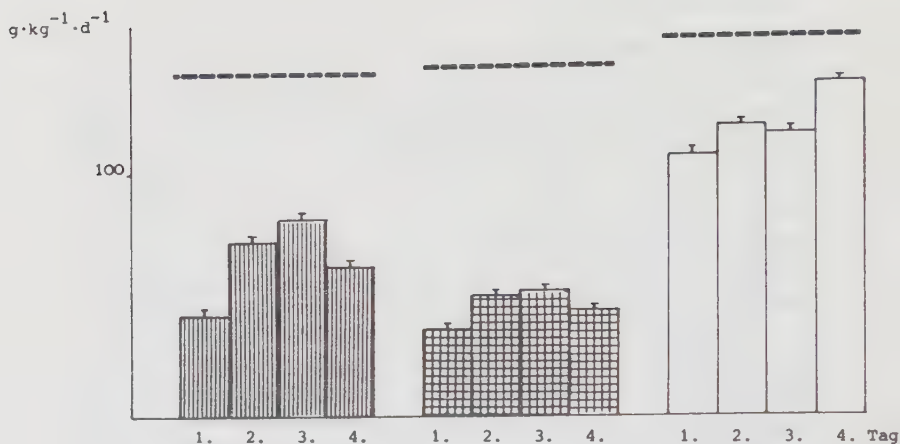


Abbildung Nr. 11:

Einfluß einer mit $ZnSO_4$ -Lösung erzeugten akuten Anosmie auf die Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung [100 mg/l]

Gestreifte Felder: behandelte Tiere mit Nicotin-Lösung (n=6)

Karierte Felder: scheinbehandelte Tiere mit Nicotin-Lösung (n=6)

Helle Felder: scheinbehandelte Tiere mit Wasser (n=6)

Die obere gestrichelte Linie gibt den Basalverbrauch an Wasser an

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

4.3.7 Einfluß der Entfernung der großen Speicheldrüsen

Neben einer Beeinflussung des ingestiven Verhaltens durch olfaktorische Stimuli mögen - besonders im Verfahren der "forced-choice" - gustatorische Komponenten eingreifen. Die geschmackliche Wahrnehmung - über eine Vielzahl nervaler Bahnen geleitet - wird dabei unter anderem von der Zusammensetzung des Speichels beeinflusst; sie scheint für die Auf-

rechterhaltung der normalen Geschmacksfunktion sowie der Geschmacksknospen bedeutsam (VANCE 1965). Zudem werden die Speicheldrüsen von einem der Hauptgeschmacksnerven innerviert (PFAFFMANN 1964). Durch die Entfernung der großen Speicheldrüsen - "desalivation" - kommt es bei Ratten zu einer ausgeprägten Verschlechterung des geschmacklichen Wahrnehmungsvermögens (CATALANOTTO u. SWEENEY 1972). Dabei lassen sich zu den einzelnen Geschmackssensationen anatomische Korrelate finden: die Empfindung für "bitter" läßt sich z. B. durch Entfernung der Glandulae submandibulares et sublinguales gänzlich aufheben: die Tiere zeigen keine Aversion mehr gegen Chinin-Sulfat-haltiges Wasser (CATALANOTTO u. SWEENEY 1973).

Postuliert man eine gustatorisch bedingte Aversion bei der reduzierten Aufnahme von Nicotinlösungen, sollte dieser chirurgische Eingriff Wirkung zeigen, d. h. die Aufnahme Nicotin-haltigen Trinkwassers ansteigen lassen. Die Operation erfolgte, wie bei CATALANOTTO und SWEENEY (1972) beschrieben. Je vier operierte sowie scheinoperierte Tiere bildeten eine Gruppe. Nur die operierten Tiere erhielten eine Nicotinlösung [100 mg/l] als einzige Trinkflüssigkeit, um in der Kontrollgruppe die Auswirkung des Eingriffes selbst auf die Flüssigkeitsaufnahme abschätzen zu können (s. Abb. Nr. 12).

Tatsächlich ist für den 1. und 2. Tag nach der Operation in der Experimentalgruppe eine deutliche und signifikante Mehraufnahme an Nicotin-haltiger Flüssigkeit gegenüber der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Dieser Effekt dürfte zum Teil auf eine verminderte Abneigung gegen die Nicotinlösung zurückzuführen sein, andererseits aber auch auf den erhöhten Flüssigkeitsbedarf, da den Tieren stets nur Trockenfutter zur Verfügung stand.

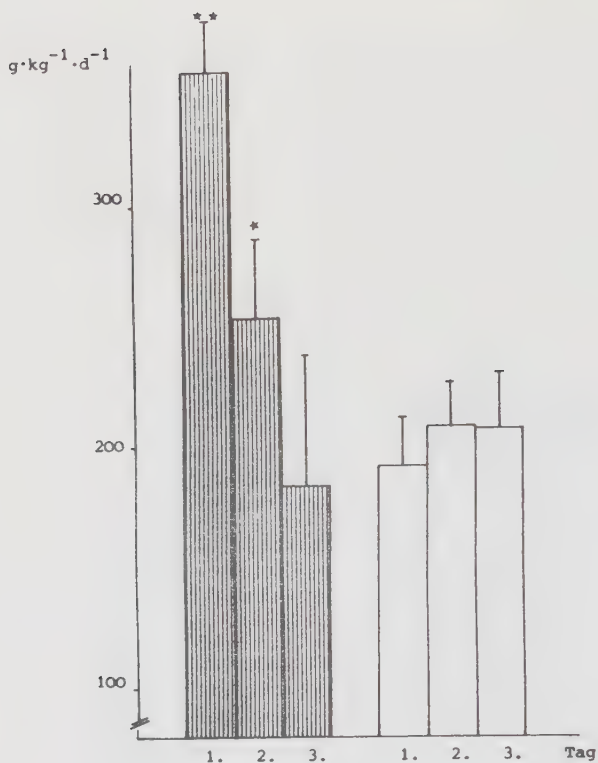


Abbildung Nr. 12:

Einfluß der Entfernung der großen Speicheldrüsen auf die Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung [100 mg/l]

Helle Felder: scheinoperierte Tiere mit Wasser (n=4)

Gestreifte Felder: operierte Tiere mit Nicotin-Tartrat-Lösung (n=4)

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Signifikanzen: nach Student's t-Test

** $p < 0,01$ * $p < 0,05$

sonst nicht signifikant

So zeigen Tiere ohne Speicheldrüsen ein sog. "prandiales Trinkmuster" (EPSTEIN et al. 1964). Die Werte weisen allerdings starke Schwankungen auf, so daß die Nicotinaufnahme sehr ungleichmäßig blieb. Auch unterschieden sich die Trinkmengen der beiden Gruppen am dritten Versuchstag nicht mehr signifikant. Ob die erhöhte Aufnahme, da sie nach 3 Tagen zurückgeht, in erster Linie operationsbedingt ist, oder sich eine über den antidiuretischen Effekt des Nicotins "wassersparende" und dadurch flüssigkeitsreduzierende Wirkung durchsetzt, ist nicht zu beurteilen. Damit kann auch keine Aussage über eine im Zeitablauf abnehmende Aversion - wie von CATALANOTTO und LEFFINGWELL (1979) beschrieben - gemacht werden.

Festzuhalten bleibt jedoch eine mögliche gustatorische Komponente, die zur Reduzierung der Trinkmengen bei Nicotinzusatz führt.

4.3.8 Einfluß eines Geschmackskorrigens' (Herba santa)

Aversive Tendenzen, die das ingestive Verhalten nachhaltig beeinflussen, sind in erster Linie mit der Empfindung "bitter" gekoppelt. Auch hier spielen thalamische Projektionen eine wesentliche Rolle: Läsionen in diesem Bereich führen zu einer abgeschwächten Abwehr Chinin gegenüber (PPAFFMANN 1964). Solche Eingriffe entsprechen jedoch nicht den hier an eine tierexperimentelle Methode gestellten Anforderungen.

Hier bietet sich eine andere Möglichkeit: verschiedene pflanzlichen Drogen können einzelne Geschmacksempfindungen mehr oder minder selektiv unterdrücken. z. B. *Bulnesia dulcifica*, *Phrynum Daniellii* und *Gymnema sylvestre*. Sie alle wirken gleichzeitig auf die Empfindungen "süß" und "bitter". Wesentlich differenzierter ist die Wirkung von *Eriodictyon glutinosum*, dem sog. "Santakraut". Aus den Blättern dieser zur Familie der Hydrophyllaceae und zum Tribus der Phacelieae gehörenden Pflanze wird ein Fluidextrakt gewonnen, der bittere Geschmacksempfindungen zu maskieren vermag, die Sensationen "süß", "sauer" und "salzig" jedoch nicht berührt (SOLLMANN 1949). Ihr Name spielt auf die unterseits silbrig behaarten Laubblätter an, die in getrocknetem Zustand angenehm aromatisch duften und süßlich-würzig schmecken; sie werden unter dem Namen "Herba santa" geführt (HAGER 1973). Der immergrüne Strauch ist in den Bergen Kaliforniens und Nord-Mexicos heimisch und fand lange bei den Indianern Kaliforniens Verwendung (TYLER et al. 1976). Neben anderen Möglichkeiten des Einsatzes (s. a. HOPPE 1958) steht hier die Anwendung als Geschmackskorrigens im Vordergrund. Dieser Effekt wird auf "eine Lähmung der Geschmacksnerven" (WEHMER 1931) zurückgeführt (s. Abb. Nr. 13) (zum Fluidextrakt s. 4.2, zur Analytik s. 6.).

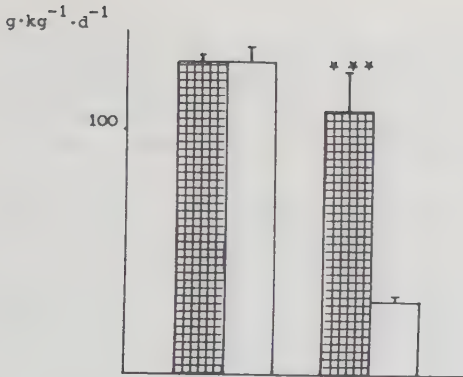


Abbildung Nr. 13:

Einfluß eines Geschmackskorrigens' auf die akute Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung bei Ratten (n=12)

Belle Flächen: Kontrollgruppe (Wasser)

Karierte Flächen: Experimentalgruppe (Herba santa)

Linker Block: Basalwerte der entsprechenden Trinkflüssigkeiten

Rechter Block: akute Trinkmenge der entsprechenden Flüssigkeiten bei Nicotinzusatz [100 mg/l]

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Signifikanzen: nach Student's t-Test

*** $p < 0,001$

sonst nicht signifikant

Schon die Ergebnisse des akuten Versuches zeigen, daß für den wässerigen Extrakt von Herba santa zwar keine Präferenz vorliegt, Ratten also Leitungswasser bevorzugen, der Zusatz von Nicotin die Aufnahme jedoch nicht beeinflusst. Dieses Resultat wurde auch im chronischen Versuch über 28 Tage voll bestätigt. Dadurch ist die in der Experimentalgruppe auftretende Gewichtsabnahme von $248 \pm 8,2$ auf $223 \pm 8,0$ g nicht auf Exsikkose bzw. mangelnden Flüssigkeitersatz zurückzuführen, sondern vielmehr als reine Nicotinwirkung aufzufassen. Die durchschnittliche Nicotinaufnahme betrug zum Zeitpunkt der Endkonzentration $17,2$ mg/kg/48 h (s. Abb. Nr. 14).

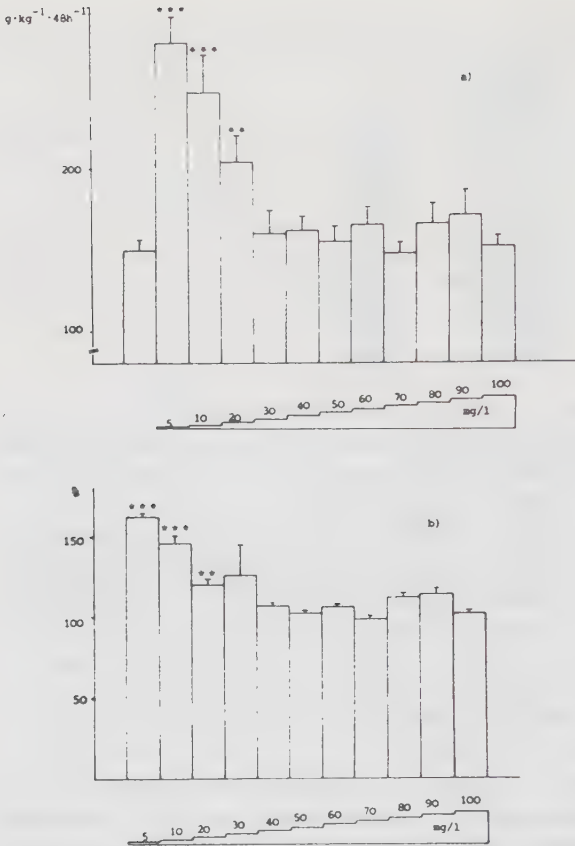


Abbildung Nr. 14:

a) Einfluß eines Geschmackskorrigens' auf die chronische Aufnahme einer Nicotin-Tartrat-Lösung bei Ratten (n=12)

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Signifikanzen: nach Student's t-Test (für gepaarte Werte)

*** $p < 0,001$ ** $p < 0,01$

sonst nicht signifikant

b) Prozentualer Anteil der Trinkmenge an Nicotin-Tartrat-Lösung am Basalwert

Angaben und Signifikanzen: wie oben

Um sicherzustellen, daß der Zusatz von Herba santa die Nicotinaufnahme und -konzentration nicht beeinträchtigt, wurden die Trinkflüssigkeit (s. 6.1) und das Blut (s. 6.2) auf ihren Nicotingehalt hin untersucht.

Der Fluidextrakt von Herba santa übt selbst keinen Einfluß auf die Nahrungsaufnahme aus.

Damit erscheint sicher, daß die bei Zusatz von Nicotin zum Trinkwasser auftretende Reduzierung der Flüssigkeitsaufnahme bei Ratten im wesentlichen auf den bitter-scharfen Geschmack des Alkaloids und weniger auf seine pharmakologischen Wirkungen zurückzuführen ist. Das Geschmackskorrigens Herba santa erweist sich als geeignetes Mittel, diese Aversion aufzuheben, da es selektiv die Sensation "bitter" ausschaltet.

Die Überlegung, daß pflanzliche Drogen unterschiedlichen Einfluß auf die Geschmacksempfindungen nehmen können, ist schon alt (SHORE 1892). Dabei zeigt sich eine überwiegende gleichzeitige Beeinflussung der Richtungen "süß" und "bitter". Erst in neuester Zeit zeichnen sich jedoch Erklärungsmöglichkeiten auf neurophysiologischer Ebene ab; hierbei scheint die Substanz P einen zentralen und peripheren Einfluß auf die Geschmacksprägung bei Flüssigkeiten auszuüben (MORLEY et al. 1981).

4.4 Generaldiskussion

Für die wissenschaftliche Untersuchung der am Menschen beobachteten und vermuteten Folgen der Nicotinaufnahme beim Rauchen und eine mögliche Zuordnung ist ein verlässliches Tiermodell unabdingbar. Gerade im Hinblick auf chronische Nicotinwirkungen fehlte ein solches bislang (JARVIK 1977).

In der Tat genügt keine der bisher in der Literatur aufgeführten Methoden strengen Modellanforderungen im Hinblick auf empfindliche Parameter sowie das Entzugsgeschehen. So verlangen Aussagen über ingestives Verhalten und Körpergewichtsbewegungen eine differenzierte Methodik zur Langzeitbehandlung, die es gestattet, den einzig verursachenden Faktor - also die Nicotinkonzentration am Wirkort - in Relation zu den zeitabhängigen Effekten zu bringen, ohne selbst in das Gefüge einzugreifen.

Auch die hierzu am ehesten geeignete Applikationsart, die Zufuhr von Nicotin mit dem Trinkwasser, konnte dies bislang nicht gewährleisten. Durch die bei Nicotinzusatz auftretende drastische Abnahme der Trinkmengen kommt es zu einer Verschiebung des Futter-Wasser-Quotienten, die eine Mangelsituation unter der Behandlung und ihren Ausgleich nach Entzug zur Folge hat und somit die Ergebnisse verfälscht.

Dieser Effekt unterliegt nicht dem Einfluß der Gewöhnung und läßt sich nicht durch Veränderung sekundärer Faktoren - wie pH-Wert, Viskosität und hedonische Qualität der Trinkflüssigkeit - beeinflussen. Eine freiwillige Aufnahme wie beim Menschen läßt sich mit dieser Methode weder im "forced-choice"- noch im "free-choice"-Verfahren erzielen.

Operative Eingriffe mit Wirkung auf Geruchs- und Geschmacksempfinden geben jedoch Hinweise auf eine der Verringerung der Trinkmengen zugrundeliegende geschmackliche Aversion. Diese für die Tiere als "Streß" anzusehende Belastung (NAQUIRA u. ARQUEROS 1978) sorgt für die Herabsetzung der Flüssigkeitsaufnahme um Anteile, die als "lustbetonte Aufnahme" (PETERS 1980) zwar körperlich entbehrlich, in bezug zu freier Aufnahme jedoch zu gravierenden Verschiebungen führt. Der Einsatz eines selektiv gegen die Geschmacksempfin-

dung "bitter" gerichteten Korrigens (Herba santa) vermag diese Aversion nicht nur aufzuheben, vielmehr bewirkt er in Verbindung mit einschleichenden Konzentrationen anscheinend auch eine Gewöhnung an die durch Nicotin bewirkte ADH-Ausschüttung. Dadurch kommt es auch anfänglich nicht zu einer Verminderung der Trinkmengen.

Der Herba santa-Fluidextrakt selbst hat keinen Einfluß auf das ingestive Verhalten: er wird gegenüber Leitungswasser von den Ratten nicht bevorzugt und verändert auch nicht die Futteraufnahme.

Die hier entwickelte Methode der durch Zusatz eines Geschmackskorrigens (Herba santa) ermöglichten oralen Verabreichung von Nicotin ohne Verminderung der Flüssigkeitsaufnahme erfüllt die in 4.1 aufgestellten Anforderungen, sichert eine kontinuierliche, in Ablauf und Umfang dem menschlichen Rauchen sehr ähnliche Zufuhr dieses Tabakalkaloides und bleibt ohne Einfluß auf die zur Untersuchung anstehenden Variablen.

Das hier entwickelte Schema liegt daher den weiteren Versuchen zugrunde und ermöglicht so Aussagen über ingestives Verhalten, Körpergewichtsbewegungen und Gewöhnung während chronischer Nicotinzufuhr und nach Entzug.

5. Experimenteller Teil II: Zum ingestiven Verhalten und Körpergewicht

Die nach Aufgabe des Rauchens häufig zu beobachtende Zunahme des Körpergewichts ist einer der unangenehmsten und unwillkommensten Nebeneffekte. Um die ätiologische Rolle des Rauchens oder gar des Nicotins abzuklären, wären umfassende, kontrollierte Versuche nötig, die jedoch am Menschen praktisch nicht durchführbar sind. So beschränkt sich die Literatur über Körpergewichtsbewegungen bei Rauchern und Ex-Rauchern auf empirische Erhebungen (Ausnahmen: GLAUSER et al. 1969, 1970 sowie BURSE et al. 1975), wobei in keinem Fall der Versuch unternommen wurde, zwischen Nicotin- und Begleitstoffwirkung zu unterscheiden.

5.1 Empirische Erhebungen

Tabelle Nr. 2 zeigt die wichtigsten Variablen und ihre Berücksichtigung in den empirischen Untersuchungen im Hinblick auf Körpergewichtsunterschiede zwischen Rauchern und Ex-Rauchern. Trotz aller Differenzen ergibt sich hieraus folgendes Bild:

- Raucher mit einem durchschnittlichen Tabakkonsum von 1 - 2 Päckchen Zigaretten pro Tag sind leichter als Nichtraucher. Unter- sowie oberhalb dieser Menge liegt ihr Durchschnittsgewicht höher, so daß sich ein U-förmiger Kurvenverlauf ergibt (s. KARVONEN et al. 1959, HJERMANN et al. 1976 und andere). Dies gilt nur für Zigarettenraucher. Wo - wegen der geringen Anzahl - auch Daten von Pfeifen- und Zigarrenrauchern berücksichtigt werden konnten, verhalten sich diese wie vergleichbare Nichtraucher bzw. liegen im Gewicht noch über ihnen (HIGGINS u. KJELSBURG 1967).

- Ex-Raucher sind in der Regel schwerer als Raucher, aber leichter als Nichtraucher. Der Umfang der Gewichtszunahme scheint der einstmaligen Rauchmenge korreliert zu sein (s. u. a. HIGGINS u. KJELSBURG 1967, HJERMANN et al. 1976).
- Rauchen verursacht physiologische Veränderungen. Auch nach Aufgabe des Rauchens bestehen Unterschiede zu Nicht- und Ex-Rauchern (s. u. a. GLAUSER et al. 1970). Diese Faktoren besitzen Bedeutung als Stellgrößen im Sinne eines ponderostatistischen Modells (s. 5.4).
- Während bestehende physiologische Unterschiede zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern weithin akzeptiert sind, trifft dies nicht für den Vergleich zwischen Rauchern und Ex-Rauchern zu. Unklarheit herrscht auch über den Ursprung der Differenzen: während einerseits Rauchen als zugrundeliegendes Agens angesehen wird, halten andere eine Vorselektion dieses Kollektivs aufgrund konstitutionaler Faktoren für ausschlaggebend (s. u. a. SELTZER 1963).

Darüber hinaus sind bei Humanstudien aber auch große genetische Variationen, Konstitutionsunterschiede sowie divergierende Umwelteinflüsse zu berücksichtigen, so daß Differenzen zwischen Nichtrauchern, Rauchern und Ex-Rauchern nicht notwendigerweise auf ihre Rauchgewohnheiten zurückzuführen sind. Insofern ist gegenüber den Ergebnissen solcher Untersuchungen Zurückhaltung angebracht. Dennoch dienen sie als Grundlage der folgenden Hypothesen zur Erklärung des Gewichtsanstiegs nach Beendigung des Rauchens:

1. Hypothese der ingestiven Veränderungen

Nicotin wirkt anorexigen (BROZEK u. KEYS 1957), sowohl über eine Unterdrückung der Hunger-Kontraktionen des Magens wie auch des Appetits (TRAPNELL 1959) mit entsprechendem Einfluß auf das Körpergewicht. Nach Aufgabe des

Rauchens kommt es zu einer Rückkehr auf den Status quo ante, d. h. es wird wieder mehr gegessen, und das Körpergewicht nimmt zu.

2. Hypothese der metabolischen Veränderungen

Nach Aufgabe des Rauchens lassen sich manifeste metabolische Verschiebungen feststellen (GLAUSER et al. 1969, 1970). Hierdurch kann auch ohne vermehrte Nahrungsaufnahme ein Gewichtszuwachs bewirkt werden.

3. Hypothese der psychosozialen Veränderungen

Beim Raucher besteht eine psychische Abhängigkeit in Verbindung mit oraler Befriedigung, so daß Rauchabstinenz zum Ersatz der Zigarette durch Nahrung führt (LAURENCE u. BENNETT 1980). Von diesem Gesichtspunkt her wurde versucht, Sedativa und Tranquilizer (GSELL 1964) bzw. Appetitzügler einzusetzen.

Doch so eng ist dieses Problem, das nach HAMMOND und PERCY (1958) immerhin 74 % aller Ex-Raucher trifft, nicht einzugrenzen, wie auch die Befunde von BRANTMARK et al. (1973) zeigen. Zwar weisen fast alle empirischen Untersuchungen Gewichtszunahmen unterschiedlichen Ausmaßes aus, doch sind erhebliche Unterschiede bei den aufgeführten Variablen zu verzeichnen. Infolgedessen sind keine Aussagen über Zusammenhänge zwischen Rauchmenge und -dauer und Einsetzen und Dynamik der Gewichtszunahme möglich. Es ist auch nicht erkennbar, ob das Nicotin oder ein anderer Tabakrauchbestandteil für die Körpergewichtsänderungen verantwortlich ist. Klarheit können hier nur tierexperimentelle Untersuchungen bringen.

Tabelle Nr. 2:

Autor	Jahr	Geschlecht	Rauchmenge u. Zigaretten/d	-dauer Jahre	Abstinenzdauer	Gewichtsveränderung + = Zunahme, - = Abnahme ± % des Kollektivs	Anmerkungen
BRODEK u. KEYS	1957	m.	k. A.	k. A.	2 J.	+ 3,7 ± 1,9	keine Angaben über Einsetzen und Dynamik der Zunahme innerhalb der 2 Jahre; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
HANNOUD u. PERCY	1958	m.	20	k. A.	2 - 10 J.	74 % Zunahme, 24 % keine Veränderung	Eigenausagen; keine quantitativen Angaben. Keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
SWINFORD u. OCHOTA	1958	m.	10 - 45	15 - 48	2 - 12 J.	100 % Zunahme	Kollektiv aus bereits Erkrankten; keine statistische Analyse. Keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
HIGGINS u. KJULSBERG	1967	m. u. w.	k. A.	k. A.	k. A.	2,3 - 14,5 kg m.: + 3 kg w.: + 4,6 kg	Relative Gewichte. Keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
TRAMAIN	1967	m. u. w.	k. A.	k. A.	5 J.	m.: 60 % Zunahme w.: 51 % Zunahme	keine absoluten Zahlen. Keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
WINDER et al.	1967	m. u. w.	1 - 50	20	6 Mon. - 5 J.	m.: 65 % Zunahme w.: 74 % Zunahme Ø 2 kg	Eigenausagen aus der Erinnerung. Kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
FLETCHER u. DOLL	1969	m.	Ø 16	k. A.	Ø 8,6 J.	Ø 2,9 kg	Eigenausagen; zum Teil Reduktionsdiät. Keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
GLAUBER et al.	1969	m.	Ø 28	Ø 12,7	Ø 1 Mon.	Ø 2,9 kg	Kleines Kollektiv ohne Kontrollgruppe. Keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
LINCOLN	1969	m.	k. A.	k. A.	k. A.	+ 3,6 kg + 3,3 kg	keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
KERSLA u. LIME	1971	m.	k. A.	k. A.	2 - 8 J.	100 % Zunahme, Ø 3,9 kg	Relatives Gewicht; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
PINCHEBLE	1971	m.	k. A.	k. A.	1 J.	28 % Zunahme, 2,3 kg	keine absoluten Werte; Zunahme erst ab 2 kg gewertet.
CONTSCHKE u. STONE	1972	m.	1 - 25	k. A.	1 - 5 J.	87 % Zunahme, Ø 5,1 kg	Restriktive Altersgruppe; keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
KOPCZYNSKI	1972	m. u. w.	k. A.	k. A.	ab 1 Mon.	5 kg	keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
HICKET u. MULLANEY	1973	m.	5	5	6 Mon., 2 J.	keine Zunahme beobachtet	Kollektiv aus bereits Erkrankten mit Diät.
GARVEY et al.	1974	m.	k. A.	k. A.	1 Mon. - 5 J.	75 % Zunahme, Ø 1,9 kg	Zeitpunkt innerhalb der Abstinenz unklar. Keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
BURKE et al.	1975	m.	Ø 20	k. A.	3 Wochen	keine Zunahme beobachtet	Kleines Kollektiv mit Diät und erhöhter Aktivität. Keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
GORDON et al.	1975	m.	1 - 10	k. A.	4 J.	1 - 10; 1,6 kg	Relative Gewichte; keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
HJERMANH et al.	1976	m.	1 - 25	k. A.	12 J.	20; 3,5 kg 1,4 kg Ø + 2,1 kg	Relative Gewichte; keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
BLITZER et al.	1977	w.	1 - 41	7 - 10	1 - 35	inhaliert: + 5,6 kg nicht inhaliert: + 2,7 kg	kein Bezug zur Rauchdauer.
BOESE et al.	1980	m.	k. A.	k. A.	5 J.	64 % Zunahme	Eigenausagen aus der Erinnerung; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
FRIEDMANN u. SIEGELAUB	1980	m. u. w.	1 pack	k. A.	Ø 1,5 J.	m.: + 4,1 kg w.: + 3,5 kg	keine Aussagen über Einsetzen und Dynamik der Zunahme; kein Bezug zu Rauchmenge und -dauer.
BRANTMARK et al.	1973	m. u. w.	24 g	18 J.	26 Wochen	Placebo-Gruppe + 3,0 kg Nicotin-Gruppe + 1,7 kg	kein direkter Rückschluss auf die Alkaloidwirkung möglich, da parallel geraucht wurde, keine standardisierte Trennung zur Körpergewichtsentwicklung mehr möglich, daher auch keine Aussagen über eventuelle Korrelationen.

k. A. = keine Angabe m. = männlich w. = weiblich

Tabelle Nr. 3:

Autor	Jahr	Tier- material	Nicotinsubstanz Art Menge	Abstinenz- Dauer	Puttereufnahme während nach	Messereufnahme während nach	Körpergewicht während nach	Anmerkungen
AVRILYTT	1962	m. Sprague-Dawley	Inj. 1,5 mg/kg	28 d	gleich C k. A. unter C k. A.	gleich C k. A.	gleich C k. A.	keine Aussagen über die Abstinenzperiode, die Unterdrückung sowie die Infektionsart.
CLASSEN u. BATTIG	1976	m. k. A. k. A.	Inj. 2 x 0,4 mg/kg ¹ x d ¹	42 d 60 d	gleich C unter - gleich C	gleich - höher C	fast gleich C	durch Fehlen näherer Angaben Vergleich nicht möglich.
SCHWARTZ u. COUX	1976	w. k. A. 250 g	Inj. 1,2 mg/kg 2,4 mg/kg	42 d 28 d	gleich C gleich C	gleich C	gleich C	durch Fehlen näherer Angaben Vergleich nicht möglich.
CLASSEN u. BATTIG	1977	k. A. m. k. A.	Inj. 0,8 mg/kg	28 d	gleich C gleich C unter C	gleich C	gleich C	Körpergewicht bis 2 Wochen nach Entzug niedriger.
FALKENBORN et al.	1981	m. Sprague-Dawley	oral 50 mg/l = 4 mg/kg	28 d 31 d	unter - gleich C	unter C	gleich C	durch Fehlen näherer Angaben Vergleich nicht möglich.

C = Kontrollgruppe

k. A. = Keine Angabe

m. = männlich

w. = weiblich

5.2 Tierexperimentelle Untersuchungen

Die wenigen Versuche, die sich bisher mit der Entwicklung des Körpergewichts unter chronischer Nicotinzufuhr und nach Entzug beschäftigten, zeigen ähnlich den Humanstudien widersprüchliche Befunde (s. Tab. Nr. 3). Auch hier sind jedoch einige Einschränkungen angebracht; diese betreffen einerseits das methodische Vorgehen, andererseits die Beschränkung auf nur einen genetisch homogenen Stamm. Gerade dem Genotyp als Schlüsselvariabler für die physiologische Basis des Verhaltens wurde bislang wenig Aufmerksamkeit gewidmet (s. WALSH 1980). Sieht man von dieser fehlenden Allgemeingültigkeit bzw. Übertragbarkeit ab, zeigen sich doch gewisse Parallelen zu den Humandaten; dies gilt insbesondere für die chronische Nicotinzufuhr. Die bisher vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen geben jedoch keine Anhaltspunkte für die Richtigkeit oder Unrichtigkeit der oben genannten Hypothesen.

Mit Hilfe der bereits vorgestellten, neu entwickelten Methode soll nun der Versuch unternommen werden, ein klares - da variablenreduziertes - Bild über den Einfluß des Nicotins auf das ingestive Verhalten und Körpergewichtsbewegungen während chronischer Zufuhr und nach Entzug zu geben sowie die verschiedenen aus den empirischen Erhebungen abgeleiteten Hypothesen auf ihre Gültigkeit zu prüfen.

5.2.1 Beschränkungsfreies Modell

Bei diesem Versuch hatten zwei Gruppen mit je 12 Tieren jederzeit freien Zugang zu Futter und Trinkflüssigkeit. In Abbildung Nr. 15 sind ihr Futterkonsum sowie ihr Körpergewicht - beides im 48-Stunden-Rhythmus gemessen - für die gesamte Versuchsdauer aufgetragen.

Die in den ersten sechs Tagen der Behandlung zu verzeichnende Anorexie der "Nicotintiere" stützt die in der Literatur vertretene Meinung, das im Vergleich zu Nichtrauchern verminderte Körpergewicht der Raucher sei auf eine Minderaufnahme an Nahrung zurückzuführen (BROZEK u. KEYS 1957). Dieser signifikante Unterschied zur Kontrollgruppe ($p < 0,01$) gleicht sich jedoch immer mehr aus, d. h. die anorexigene Wirkung des Nicotins unterliegt einer scheinbaren Gewöhnung. Während dieser Phase sind die Trinkwerte leicht - gegenüber der Kontrollgruppe jedoch nur für den ersten Tag signifikant ($p < 0,01$) - erhöht. Die Veränderungen im ingestiven Verhalten sind am deutlichsten in Abbildung Nr. 15 am Verhalten des Futter-Wasser-Quotienten zu erkennen: Bei einer durchschnittlichen Nicotinaufnahme von $4,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ erreicht er erst nach 14 Tagen wieder seinen Ausgangswert. Hierdurch wird deutlich, daß schon geringe - im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikante - Änderungen in der Nahrungsaufnahme zu deutlichen Verschiebungen im internen Status führen. Im Körpergewicht drückt sich dies zunächst in einer Abschwächung der Zuwachsrates, schließlich als deutliche Verminderung unter das Initialgewicht aus, die jedoch nicht stetig erfolgt, sondern zur Einstellung eines neuen Niveaus führt. Während der Nicotinzufuhr kommt es zu keiner neuerlichen Wachstumsphase, obwohl genügend Energie mit der Nahrung aufgenommen wird.

Da der Abnahme-Effekt erst zu einem Zeitpunkt auftritt, an dem das ursprüngliche Futter-Wasser-Verhältnis wieder erreicht ist, kann ein kompensatorisches, auf die Einstellung eines neuen Gewichtsniveaus zielendes Verhalten ausgeschlossen werden. Das im Vergleich zu dem der Kontrolltiere deutlich reduzierte Gewicht ist somit eher durch eine direkte Nicotinwirkung als durch alimentäre Minderaufnahme zu erklären.

Nach dem Entzug kommt es bei den mit Nicotin behandelten Tieren zu einer unverzüglichen schubartigen Gewichtszunahme, die sich jedoch schnell abflacht und nicht zum Erreichen des Gewichtes der Kontrolltiere führt. Die ersten vier Tage dieser Nachperiode sind durch Hyperphagie sowie -dipsie gekennzeichnet, was jedoch beide Parameter gleichmäßig betrifft. Dabei wird von den mit Nicotin behandelten Tieren etwa 20 % mehr Nahrung konsumiert als von den Kontrolltieren. Während die Gewichtsabnahme unter Nicotineinfluß stark zeitverschoben zu den Veränderungen im ingestiven Verhalten eintritt, erfolgt die Zunahme ohne time-lag; beide verlaufen asymptotisch. Wenn auch der Status quo ante von der Experimentalgruppe wieder erreicht wird, kann der Wachstums-

Abbildung Nr. 15:

Ingestives Verhalten und Körpergewichtsbewegungen im beschränkungs-freien Modell

Der Behandlungszeitraum und die Nicotinkonzentration in der Trinkflüssigkeit sind durch den Raster gekennzeichnet. Die Kurven sind zeitgleich aufgetragen und erlauben so einen direkten Vergleich.

Es sind angegeben von oben nach unten:

- a) Verlauf der Flüssigkeitsaufnahme,
- b) Verlauf der Nahrungsaufnahme,
- c) Futter-Wasser-Quotient und
- d) Körpergewichtsbewegungen.

Abszisse: Versuchsdauer, Abstand zweier Meßpunkte: je 48 Stunden

Durchgezogene Linie: Nicotingrouppe (n=12)
durchschnittliche Aufnahme $4,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$

Unterbrochene Linie: Kontrollgruppe (n=12)

Signifikanzen: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$
sonst nicht signifikant



Abbildung Nr. 15

vorsprung der Kontrolltiere doch nicht mehr eingeholt werden.¹ Hier bestehen Parallelen zum Verhalten von Hungertieren, die, wie von PENICAUD und LE MAGNEN (1980) beschrieben, auch nicht mehr das inzwischen viel höhere Durchschnittsgewicht der vorher gleich schweren Kontrolltiere erreichen. Während jedoch bei Hungertieren eine kompensatorische Hyperphagie vorliegt, die bis zum Erreichen des Ausgangsgewichtes anhält, zeigen "Nicotintiere" nach Entzug ein anderes Verhalten; hier besteht die Hyperphagie über das Erreichen des Ausgangsgewichtes hinaus, wobei der Gewichtszuwachs innerhalb der ersten 48 Stunden weit größer ist als nach konsumierter Futtermenge zu erwarten wäre.

5.2.2 "Pair-feeding, pair-drinking"-Modell

Dieses - ursprünglich nur auf das "pair-feeding" abgestellte - Modell (s. GIMENEZ u. JOHNSON 1981) ermöglicht es durch entsprechende Gruppeneinteilung, Tiere gleichen Körpergewichtes in einer Experimental- und Referenzgruppe absolut gleich zu behandeln, so daß entstehende Unterschiede einzig auf die Versuchsvariable (in diesem Falle also das Nicotin) zurückzuführen sind. Dazu wird jedem Tier der Experimental- (hier: Nicotin-) Gruppe ein gleich schweres Referenztier zugeordnet; hierbei ist auch darauf zu achten, daß die in der Vorperiode konsumierten Flüssigkeits- und Futtermengen beider Partner eng beieinander liegen, um Differenzen des internen Bedarfs möglichst gering zu halten. Die von dem entsprechenden Partner der Nicotingrouppe aufgenommene

¹ In dieser Hinsicht unterscheidet sich die Nicotinwirkung auf das Körpergewicht offenbar von der Wirkung eines "echten" Anorektikums. Nach beendeter 10-tägiger Zufuhr einer solchen Substanz (Chlorphentermin) kann die dann sofort einsetzende (über-) kompensatorische Hyperphagie das Körpergewicht der Versuchstiere derart ansteigen lassen, daß sie schließlich viel schwerer als die unbehandelten Kontrolltiere sind (OPITZ u. LOESER, 1964).

Futter- und Flüssigkeitsmenge wird nun mit 24-stündiger Verzögerung dem Referenztier exakt zugemessen. Durch die standardisierten Umweltbedingungen werden Diskrepanzen im Einfluß auf die Tiere minimiert, so daß die Zeitverschiebung unerheblich wird. Es bleibt einzig der Einfluß des Nicotins, der in der Nachperiode Abweichungen zwischen beiden Gruppen verursachen könnte. Im Gegensatz zu dem zuvor geschilderten Versuch erhielten beide Gruppen hier jedoch nicht Wasser in der Nachperiode, sondern 0,1 % Saccharin-Lösung. Damit sollte die von PERRIN et al. (1961) geäußerte Behauptung überprüft werden, daß direkt nach Aufgabe des Rauchens süße Speisen oder Getränke bevorzugt werden. Weder die Futter- noch die Flüssigkeitsaufnahme unterlag in der Nachperiode irgendwelchen Restriktionen. Von einer dritten, sog. Kontrollgruppe, die jederzeit freien Zugang zu Futter und Wasser hatte, wurden nur die Körpergewichte registriert. Die Daten dieses Versuchs sind in der Abbildung Nr. 16 dargestellt.

Auch bei diesem Experiment zeigt sich in den ersten zwei Tagen der Nicotinzufuhr eine Polydipsie, die von den Referenztieren nicht nachvollzogen wird. Danach ist die Flüssigkeitsaufnahme nicht mehr signifikant vom Basalwert verschieden. Die durchschnittliche Nicotinaufnahme liegt mit $7,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ deutlich höher als im beschränkungsfreien Modell. Von daher läßt sich die stärkere und länger anhaltende Verminderung der Futteraufnahme erklären. Auch sie normalisiert sich jedoch innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen.

Trotz gleicher vorheriger Futter- und Flüssigkeitsaufnahme liegt das Körpergewicht der "Nicotintiere" vom 6. Tag an signifikant unter dem der Referenztiere. Auch hier läßt sich die Einstellung eines neuen Niveaus beobachten, wobei Experi-

neue und Referenzgruppe besteht aus der Kontrollgruppe zusammen. Jeder hat die Kontrollgruppe als eine gewisse Geschwindigkeit eingezeichnet, die bei jedem Experimente gleich bleibt.

Beim Versuch wird aus den Tieren der Blutzuckerspiegel eine erhaltene, gleiche Geschwindigkeit auf, die von der Referenzgruppe aus als gegebenes zeitliches Maß und in einem bestimmten Abstande vorgegeben wird. Es kommt es zu einer Verschiebung der Geschwindigkeit, wenn die Blutzuckerspiegel - mit Ausnahme von 48 Stunden - schneller bleiben als die Referenzgruppe. Diese Gruppe erreichen das Gewicht der Kontrollgruppe jedoch nicht mehr.

Erstmalig ist die Veränderung des relativen Verhaltens. Sie ist der Blutzuckerspiegel entsprechende Geschwindigkeit. In der ersten Gruppe besteht eine Polygynie aus. Während die Referenzgruppe jedoch langsam wieder auf das Niveau der Referenzgruppe zurückkehrt, bleibt die Polygynie in der Blutzuckerspiegel die zum Ende des Experimentes über. Dieser Effekt wird in der ersten Reihe von einer Hyperphagie in der ersten Gruppe begleitet. Nach dieser Zeit ist der Futterverbrauch der Blutzuckerspiegel geringer als der der Referenzgruppe. In der ersten Reihe sind die Werte allerdings unter die entsprechenden Referenzwerte ab. Diese relative Minderleistung, die sich auch in einer Verschiebung des Futter-Wasser-Verhältnisses äußert, nur für die relativ schnell ausgeprägte Geschwindigkeit innerhalb der Referenzgruppe verantwortlich sein. Die auffällige Hyperphagie äußert sich erst in einer geringfügigen Zunahme. Der gegensätzliche Verlauf bei Futter- und Flüssigkeitsaufnahme in den beiden Gruppen ist nicht durch physiologische Mechanismen zu erklären, da der Anteil der Geschwindigkeit verminderten Mangels an der Referenzgruppe besteht. Vielmehr dürfte hier eine Rolle

spielen, daß die Bevorzugung der Geschmacksrichtung "süß" auffallend Phasen des Gewichtszuwachses bzw. Formen von Obesitas korreliert ist (RODIN 1977). Nicotin scheint somit die "inneren Antriebswerte" (TOATES 1981) einer Substanz zu modifizieren. Da das "pair-feeding"-Modell nur die Variable Nicotin enthält, ist die nach den Ergebnissen zu vermutende Stoffwechselumstellung in der Wirkung des Alkaloids und nicht in einer Hunger- oder Mangelsituation begründet.

Abbildung Nr. 16:

Ingestives Verhalten und Körpergewichtsbewegungen im "pair-feeding, pair-drinking"-Modell

Der Behandlungszeitraum und die Nicotinkonzentration in der Trinkflüssigkeit sind durch den Block gekennzeichnet. Die Kurven sind zeitgleich aufgetragen und erlauben so einen direkten Vergleich.

Es sind angegeben von oben nach unten:

- a) Verlauf der Flüssigkeitsaufnahme,
- b) Verlauf der Nahrungsaufnahme,
- c) Futter-Wasser-Quotient sowie
- d) Körpergewichtsbewegungen.

Abszisse: Versuchsdauer, Abstand zweier Meßpunkte: je 48 Stunden

Durchgezogene Linie: Nicotiningruppe (n=12)
durchschnittliche Aufnahme $7,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$

Unterbrochene Linie: Referenzgruppe (n=12),
dem "pair-feeding, pair-drinking" unterworfen

Gepunktete Linie: Kontrollgruppe (n=12)
mit unbeschränktem Zugang zu Futter und Wasser

Signifikanzen: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

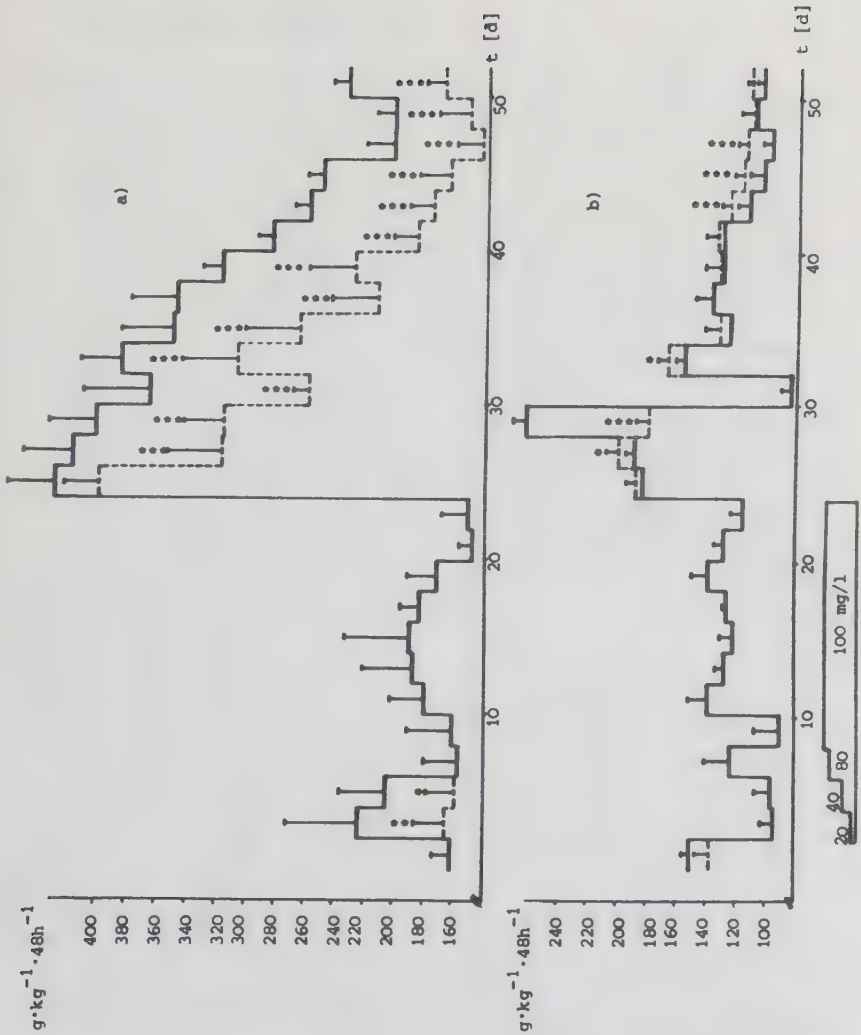


Abbildung Nr. 16 (a und b)



Abbildung Nr. 16 (c und d)

5.2.3 "Effizienz"-Modell

Da das "pair-feeding, pair-drinking"-Modell nur den Vergleich gewichtsgleicher Versuchstiere erlaubt, ist es zum Zeitpunkt des Entzuges, da beide Gruppen erheblich voneinander differieren, nicht mehr sinnvoll anzuwenden. Um trotzdem Unterschiede in der Effizienz der Nahrungsauswertung aufzudecken, muß ein anderer Versuchsaufbau gewählt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Phasen der Hyperphagie eine unterschiedliche Nährstoffmenge verfügbar machen und so eine proportional zur vermehrten Aufnahme verbesserte Ausnutzung vorspiegeln. Um dies zu vermeiden, wurde die Futteraufnahme eines jeden Tieres in bezug auf seine "metabolische Masse" (s. BOYLE et al. 1978) berechnet. Dazu wurde ein Faktor aus Basalfutterwert und -körpergewicht gebildet, so daß für jeden Tag der Nachperiode die Futtermenge [in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht hoch 0,75] gleich war. Die Referenzgruppe erhielt in der Behandlungsphase die Futter- und Trinkmengen der Nicotingrouppe zugemessen, um die Alkaloidwirkung als einzige Variable zu belassen.

Während der Behandlung, unter der die Versuchstiere im Mittel $8,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Nicotin aufnahmen, kam es bei den Referenztieren zu einer Abnahme der Zuwachsrates und anschließend geringen Gewichtsverlust, bei den Nicotintieren zur Einstellung auf ein wesentlich niedrigeres Niveau (s. 5.2.1 und 5.2.2). In der Nachperiode erhielten nun beide Gruppen eine konstante Futtermenge pro Einheit "metabolischer Masse" und hätten somit in gleichem Umfang zunehmen sollen. Die Versuchsergebnisse zeigen in der Nicotingrouppe allerdings einen adaptiven Prozeß, der es diesen Tieren ermöglicht, einen größeren Prozentsatz der aufgenommenen Nahrungsmenge zur Anhebung des Körpergewichtes einzusetzen, obwohl sie an

einigen Tagen das ihnen zur Verfügung stehende Futter nicht vollständig aufgenommen hatten (s. Tab. Nr. 4 sowie Abb. Nr. 17). Dabei verhalten sich die Referenztiere wie normale, ad libitum gefütterte Tiere, die "Nicotintiere" dagegen wie Hungertiere mit nur 40 % ihrer normalen Aufnahme (BOYLE et al. 1978). Die zu Beginn außerordentlich hohe Effizienz, erkennbar in dem eindrucksvollen "rebound"-Effekt des Körpergewichts der "Nicotintiere", der keine Parallele bei den Referenztieren findet, nimmt jedoch progressiv ab, so daß nach 72 Stunden ein neues Niveau ohne weiteren Zuwachs erreicht ist. Es scheint sich hierbei um einen langsamen adaptiven Prozeß zu handeln, da eine nur 10-tägige Behandlung mit $2,4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Nicotin weder eine so ausgeprägte Gewichtsreduktion, noch den "rebound"-Effekt nach Entzug bewirkte.

Dieses Experiment zeigt, daß es nach Beendigung einer chronischen Nicotinzufuhr zu einer Stoffwechselumstellung im Sinne einer Ausnutzungsverbesserung der aufgenommenen Nahrungsstoffe kommen kann. Sie scheint an das Überschreiten einer kritischen Tages-Nicotinmenge sowie Expositionsdauer gebunden zu sein und sich schnell wieder zu normalisieren. Aufgrund der Daten können keine Aussagen über die zugrundeliegenden Mechanismen gemacht werden, doch besteht eine Reihe theoretischer Möglichkeiten: Hierzu zählen Änderungen im Grundumsatz, der Aktivität sowie der thermodynamischen Prozesse des braunen Fettgewebes. Auf sie soll im Zusammenhang mit der relevanten Literatur eingegangen werden. Veränderungen der Ausnutzungseffizienz scheinen jedoch eine wesentliche Rolle in der Regulation der internen Balance zu spielen. Der Eingriff des Nicotins in die Homöostase ruft dabei Formen der Körpergewichtsbewegung hervor, die bei Tieren mit Futterrestriktion auftreten; Nicotinentzug führt

Tabelle Nr. 4: Futteraufnahme und Körpergewicht während Vor-, Behandlungs- und Nachperiode

	Basalwert Futterauf- nahme [g/d]	Basalwert Körperge- wicht [g]	Körpergewicht nach Behand- lung [g]	Körpergewicht zu Versuchs- ende [g]	Futterauf- nahme Nach- periode [g]	Effizienz Gewichtszuwachs [g] Futteraufnahme [g]
Micotingruppe (n=12)	20,9 ± 2,5	224 ± 1,9	212 ± 1,9	257 ± 2,6	415 ± 8,1	0,11 ± 0,1
Referenzgruppe (n=12)	21,0 ± 2,4	224 ± 1,7	237 ± 2,9	240 ± 3,0	422 ± 6,5	0,01 ± 0,0

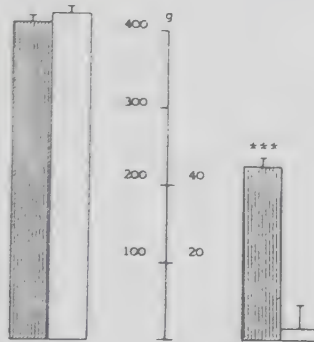


Abbildung Nr. 17:

Gesamtfutteraufnahme (linke Seite) und Körpergewichtszuwachs (rechte Seite) während der 15-tägigen Nachperiode

Belles Feld: Referenzgruppe
Gestreiftes Feld: Micotgruppe

Angaben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Signifikanzen: Student's t-Test

*** $p < 0,001$

sonst nicht signifikant

entsprechend einer Normalfütterung von Hungertieren zu einer dramatischen, sich progressiv abflachenden Gewichtssteigerung (EVEN u. NICOLAIDIS 1981). Die bei unbeschränktem Zugang auftretende Hyperphagie scheint diesen Prozeß nur zu unterstützen.

5.3 Generaldiskussion

Die vorliegenden Ergebnisse ermöglichen eine umfassende Wertung und Beurteilung der in den empirischen Humanstudien aufgezeigten Körpergewichtsbewegungen von Rauchern und Ex-Rauchern (s. u. a. BOSSÉ et al. 1980, HIGGINS u. KJELSBORG 1967, KARVONEN et al. 1959, KHOSLA u. LOWE 1971, PINCHERLE 1971). Es wird klar, daß Veränderungen des ingestiven Verhaltens nach dem Entzug nur eine untergeordnete Rolle spielen, da sowohl die anorexigene wie auch die adiptische Wirkung des Nicotins der Toleranzentwicklung unterliegen. Dies stimmt mit Befunden von CLASSEN und BÄTTIG (1976) sowie von FALKEBORN et al. (1981) überein, widerspricht aber der Ansicht, daß eine Erniedrigung des Referenzpunktes ("set point") im Sinne eines ponderostatischen Modells über eine ursächliche bedingte, korrektive Aphagie erfolgt (CLASSEN u. BÄTTIG 1977). Die von MROSOVSKY und POWLEY 1977 aufgestellte Hypothese des "set-point" kann jedoch nur im Sinne eines funktionellen Modells gebraucht und nicht mit spezifischen Abläufen ("nervöser Ponderostat") identifiziert werden. Er stellt eher ein Fließgleichgewicht mehrerer physiologischer Prozesse als ein neurales Referenzsignal dar. Für ein mechanistisches Modell, bei dem ein Ponderostat durch Kontrolle der Energieaufnahme oder -abgabe das Körpergewicht auf einem fixierten Niveau hält, ließ sich bislang weder ein anatomisches, noch ein physiologisches Korrelat finden. Auch läßt ein solches traditionelles Modell nur internen, nicht aber

externen Faktoren wie Anreiz oder Antrieb Raum. Es kommt damit zu einer fragwürdigen monokausalen Zuordnung interner Zustände zum Verhalten. Einen Fortschritt bildet hier ein korrigiertes Modell von TOATES (1981). Dabei finden Antriebsgrößen dergestalt Eingang, daß sie die initialen inneren Antriebswerte von Substanzen modifizieren. In ein solches Modell wären die nach chronischer Nicotinzufuhr zu beobachtenden "Vorlieben" einzuordnen, gerade im Hinblick auf die starke Affinität des Nicotins zum Hypothalamus. Von diesem Blickwinkel aus erhält die Herabsetzung des Körpergewichts durch Nicotin neue Bedeutung: sie scheint auch beim Menschen Auslöser für eine erhöhte Ansprechbarkeit auf Süßes zu sein (CABANAC 1971) und so, in Verbindung mit einer verbesserten Ausnutzung der in der Nahrung enthaltenen chemischen Energie, zu einem schnellstmöglichen Ausgleich des Gewichtsdefizits zu führen. Der hier aufgetretene dramatische Gewichtszuwachs ist auch in anderen Tierversuchen beobachtet worden (s. a. SCHECHTER u. COOK 1976, FALKEBORN et al. 1981), läßt sich aber für den Menschen nur ungenau in den Zeitraum von 3 Monaten bis zu einem Jahr einordnen (HJERMANN et al. 1976). Unter Berücksichtigung dieses Zeitfaktors ist es erklärlich, daß BURSE et al. 1975 im Beobachtungszeitraum von 3 Wochen keine Veränderungen fanden. Die vorliegenden Ergebnisse stützen jedoch die Literaturmeinung, daß Raucher stets leichter als Nichtraucher, letztere aber schwerer als Ex-Raucher sind. Der im Vergleich zum Tierexperiment vielfach nur geringe Gewichtszuwachs bei Menschen, die das Rauchen eingestellt haben, muß auch nicht-physiologischen Korrektiven wie einer gesundheitsbewußten, willensmäßig kontrollierten Nahrungsaufnahme zugeschrieben werden. Wie wesentlich die Bedeutung solcher Faktoren sein mag, läßt sich an dem von HICKEY und MULCAHY (1973) untersuchten Kollektiv bereits Erkrankter abschätzen. Hier gewinnt die

Gesundheitsgefährdung durch die Fortsetzung des Rauchens bzw. die Besserung durch Aufgabe der schlechten Gewohnheit besonderes Gewicht. Diese gesundheitsbewußte Einstellung spiegelt sich wohl auch im konstanten Körpergewicht wider. Die Autoren führen ihre geringe Rückfallquote bei rezenten Ex-Rauchern auf diese ausgebliebene Gewichtszunahme zurück und halten - zumindest im Unterbewußtsein der Abstinenten - ein entstehendes Übergewicht für einen wichtigen Rückfallfaktor.

Stärkere Raucher scheinen allerdings mehr zuzunehmen als "leichte", wenngleich große Gewichtsverschiebungen - gleichgültig in welcher Richtung - selten sind (FRIEDMAN u. SIEGELAUB 1980). Der für die empirischen Erhebungen gültige Einwand, der festzustellende Gewichtszuwachs dürfe nicht unbedingt der Beendigung des Rauchens zugeordnet werden, da in den Altersgruppen von 18 bis 44 Jahren normalerweise ein steter Anstieg, von 45 bis 63 Jahren nur geringe Änderungen und ab 64 Jahren eine Abnahme zu verzeichnen sind, wird schon durch die hochsignifikante Korrelation dieses Phänomens mit der Aufgabe der Gewohnheit entkräftet (GARVEY et al. 1974). Zudem machen die hier gewonnenen Ergebnisse deutlich, daß es sich um einen von normalen Wachstumsvorgängen unabhängigen Effekt handelt.

Die Rolle einer möglichen Änderung in der Nahrungsaufnahme war bislang (sowohl im Tierexperiment wie im klinischen Versuch) schwer einzuschätzen: FALKEBORN et al. (1981) sowie SCHECHTER und COOK (1976) beobachteten im Gegensatz zu CLASSEN und BÄTTIG (1976, 1977) im Tierversuch keine Hyperphagie, die als Ursache der Gewichtszunahme anzusehen wäre. Bei den klinischen Studien zur Nahrungsaufnahme weisen zwei Veröffentlichungen bei Diät keine Gewichtszunahme aus: HICKEY und MULCAHY (1973) in ihrer Gruppe bereits Erkrankter,

BURSE et al. (1975) bei zusätzlicher Aktivitätssteigerung. Somit sind zwar Möglichkeiten der Verhinderung des Körpergewichtszuwachses aufgezeigt, es sind jedoch keinerlei Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Mechanismen möglich. Auch die Studie von BRANTMARK et al. (1973) führt aus methodischen Gründen nicht weiter. Gegen eine Kausalität im Sinne der oben genannten psychosozialen Hypothese spricht von seiten der empirischen Erhebungen, daß nach BOSSÉ et al. (1980) keine psychosozialen Faktoren beteiligt sind; dies stimmt mit der Tatsache überein, daß die Zeit der stärksten Entzugserscheinungen nicht mit dem Zeitraum des größten Gewichtszuwachses identisch ist. Auch die hier vorgestellten Ergebnisse lassen keinen Hinweis auf den Einfluß solcher Faktoren erkennen.

Für die Flüssigkeitsaufnahme zeigt sich das gleiche uneinheitliche Bild: sie kann in der Entzugsperiode herabgesenkt (FALKEBORN et al. 1981), unbeeinflusst (CLASSEN u. BÄTTIG 1977, SCHECHTER u. COOK 1976) sowie zu Beginn leicht erhöht (eigene Versuche) sein. Es zeigt sich hier jedoch durchgehend, daß die Bedeutung des prandialen Trinkens, d. h. der Wasseraufnahme zur Ermöglichung des Nahrungsaufschlusses, überschätzt wird. Zudem haben schon Nicotindosen Wirkung auf das Körpergewicht, die noch ohne Einfluß auf die Trinkmenge sind (AVERETT 1962, NAQUIRA u. ARQUEROS 1978). Die empirischen Erhebungen machen keine Aussagen über ein verändertes Trinkverhalten beim Menschen, doch gibt es Vermutungen, daß der Verbrauch alkoholhaltiger Getränke beim Ex-Raucher größer ist. Im Tierversuch konnte jedoch gezeigt werden, daß chronische Nicotinzufuhr und anschließender Entzug zu einem erhöhten Konsum einer anderen zentralwirksamen Substanz führen: Coffein (SCHULTE-DAXBÖK u. OPITZ 1981).

Für die in diesen Versuchen zu Beginn der Behandlung auftretende Polydipsie können zwei Effekte verantwortlich sein: einerseits Veränderungen der adrenocorticalen Aktivität (WALSH 1980), andererseits ein durch die mehr oder weniger stark ausgeprägte Anorexie ausgelöste Hungerdiabetes. Tatsächlich fanden CLASSEN und BÄTTIG (1976) nach Nicotin-Injektionen einen erhöhten Blutzuckerspiegel, der sich jedoch innerhalb von 10 Tagen wieder normalisierte. Innerhalb dieses Zeitraums verschwindet auch die im beschränkungsfreien und "pair-feeding"-Modell zu beobachtende Verminderung des Futterkonsums. Empirische Daten stützen eine solche Vermutung, da Raucher im Schnitt höhere Blutzuckerspiegel aufweisen (HIGGINS u. KJELSBURG 1976, GLAUSER et al. 1970, HJERMANN et al. 1976). Zudem hat Hungern im allgemeinen ein Absinken der Umsatzrate zur Folge; BLACKBURN et al. (1960) fanden allerdings einen erhöhten Umsatz und Sauerstoffverbrauch von Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern.

Unklar ist in diesem Zusammenhang die Bedeutung zentraler und peripherer Nicotinwirkungen. Bei der Körpergewichtsverminderung scheint es sich eher um einen peripheren Mechanismus zu handeln. Der zentralwirksame Antagonist Mecamylamin blieb gänzlich ohne Wirkung, das nur peripher wirkende Hexamethonium zeigte zumindest eine - wenn auch nicht signifikante - Tendenz (SCHECHTER u. COOK 1976). Eventuell wird die Gewichtsverminderung über Nicotinrezeptoren vermittelt, die nicht - wie andere - durch diese Antagonisten blockiert werden. Dagegen spricht jedoch der protrahierte Gewichtsverlust, der im Gegensatz zur anorexigenen und adipsogenen Wirkung nicht einer scheinbaren Gewöhnung unterliegt. Letztere dürfte einem zentralen Einfluß unterworfen sein (s. 4). Im Sinne eines peripheren Mechanismus ist demgegenüber der bei Rauchern erhöhte Fettgewebs-Lipoprotein-Lipase-Spiegel

interessant; er ist typisch für einen präobesen Zustand. Periphere Veränderungen ihrer Aktivität sind aber mit metabolischen Veränderungen gekoppelt (CLEARY et al. 1980); sie könnten somit ein Glied der physiologischen Grundlagen für die Gewichtszunahme bei rezenten Ex-Rauchern darstellen. Tatsächlich fanden COMSTOCK und STONE (1972) bei ihnen eine kausale Verknüpfung zwischen Gewicht und Fettanteil. Unklar ist bislang, inwieweit das braune Fettgewebe über thermogene Effekte Einfluß nimmt. Seine Steuerung über VMH und Brenzkatechinamine legt eine Verbindung nahe (BRAY 1981).

Ein weiterer möglicher Mechanismus besteht in der Verminderung des Grundumsatzes, die bei Hungertieren bis weit in die Erholungsphase aufrechterhalten wird und bis zu 35 % zum späteren Gewichtszuwachs beitragen kann (PENICAUD u. LE MAGNEN 1980). GLAUSER et al. (1970) fanden innerhalb eines Monats nach Aufgabe des Rauchens solche Veränderungen: es kam zu einem Abfall des basalen Sauerstoffverbrauchs sowie einem Anstieg des Respiratorischen Quotienten von 0,75 auf 0,81. Bei unveränderter Energiezufuhr mit der Nahrung und gleichbleibender Aktivität wäre hierdurch eine Gewichtszunahme bedingt. HIGGINS und KJELSBURG (1967) fanden einen so deutlichen Unterschied nur bei Frauen; auch war bei ihnen der Gewichtsunterschied deutlicher als bei Männern. BURSE et al. (1975) konnten nach drei Wochen des Entzuges noch keine solchen Veränderungen aufzeigen.

Die aus dem eigenen Modell gewonnenen Daten ergeben im Zusammenhang mit den empirischen Erhebungen und anderen tierexperimentellen Untersuchungen starke Hinweise für die Gültigkeit der hypothetischen Annahme von physiologischen Veränderungen. Dies erscheint im Zusammenhang mit den während des Rauchens auftretenden Veränderungen logisch und bietet

auch eine Erklärung für die von der Dauer der Exposition abhängige Stärke der Effekte. Übereinstimmend mit den vielfältigen zentralen und peripheren Wirkungen des Nicotins läßt sich auch in diesem Fall keine monokausale Zuordnung vornehmen. Die hier geschilderten Versuche zeigen, daß nach chronischer Zufuhr der für Raucher üblichen Nicotin-Dosen begleitend Veränderungen im ingestiven Verhalten auftreten. Diese können im Sinne eines Hilfsmechanismus, nicht jedoch wie nach der Hypothese von BROZEK und KEYS (1957) als allein ursächlich für den Gewichtszuwachs eingestuft werden. Die Verschiebung der Auswahlkriterien zugunsten süßer - und damit üblicherweise energiereicher - Komponenten fügt sich aus dieser Sicht stimmig ein.

6. Analytik

6.1 Zur Stabilität des Nicotins in der Trinkflüssigkeit

Nicotin ist keine chemisch inerte Substanz. Das flüssige Alkaloid unterliegt der Oxidation durch Luftsauerstoff und Licht (WADA et al. 1959) sowie mikrobieller Zersetzung, die zu braunen, harzartigen Verbindungen führen. Bei der Zufuhr von Nicotin mit dem Trinkwasser muß deshalb die Lösung täglich frisch angesetzt werden.

Hier bietet der Zusatz von Herba santa als Geschmackskorrigens einen weiteren Vorteil: die in dieser Droge enthaltenen antibakteriellen Substanzen (SALLE et al. 1951) hemmen die mikrobielle Zersetzung, so daß selbst nach 72 Stunden kein signifikanter Abfall in der Nicotinkonzentration festzustellen war. Auch lag keine chemische Verbindung des Nicotins mit Bestandteilen des Fluidextraktes vor.

Probenaufbereitung:

1 ml 1n NaOH, 2 ml Hexan sowie 1 ml der Probenflüssigkeit wurden 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt und anschließend für 10 Minuten bei 2 000 Umdrehungen zentrifugiert. 2 µl der Lösung wurden dann gaschromatographisch analysiert.

Probenansätze und Ergebnisse: s. Tabelle Nr. 5 sowie Abbildung Nr. 18.

Die statistische Überprüfung ergab keine signifikanten Unterschiede der Probenansätze.

Tabelle Nr. 5: Lösungsansätze und Ergebnisse der chromatographischen Analyse

Chiffre	Ansatz	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
L ₀	Lösungsmittel + 1 ml Aqua dest	0,15 $\pm$ 0,05
L ₁₀₀	Lösungsmittel + 1 ml Nicotin-Lösung (= 100 mg Base/l)	9,7 $\pm$ 0,3
T ₀	Lösungsmittel + 1 ml Decoct, frisch	0,13 $\pm$ 0,06
T _{100/0}	Lösungsmittel + 1 ml Decoct, frisch + Nicotin (= 100 mg/l)	8,35 $\pm$ 0,4
T _{100/48}	Lösungsmittel + 1 ml Decoct, 48 Stunden alt + Nicotin (= 100 mg/l)	9,3 $\pm$ 0,5
T _{100/72}	Lösungsmittel + 1 ml Decoct, 72 Stunden alt + Nicotin (= 100 mg/l)	8,3 $\pm$ 0,9
T _{0/48}	Lösungsmittel + 1 ml Decoct, 48 Stunden alt	0,1 $\pm$ 0,0

Initialtemperatur: 100° C

Temperaturprogramm: 20° min⁻¹, bis 120° 3 min

Empfindlichkeit: 32 x 10⁻¹¹

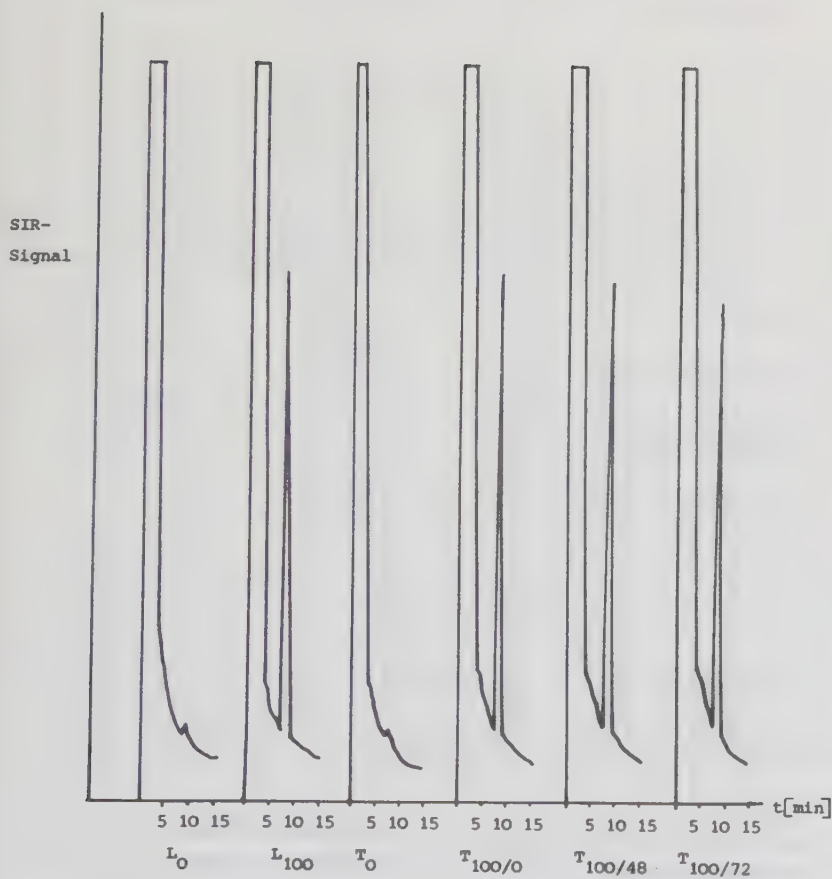


Abbildung Nr. 18 (Legende: s. Tab. Nr. 5)

6.2 Blutspiegel während oraler Nicotinzufuhr in Herba santa

Einige Autoren (s. u. a. MARTINDALE 1941) führen die geschmackskorrigierende Wirkung des Fluidextraktes von *Eriodictyon glutinosum* [= *californicum*] auf eine "Absorption" basischer Alkaloide zurück. Um sicherzustellen, daß durch eine solche etwaige "Absorption" die Verfügbarkeit des Nicotins im Organismus nicht beeinträchtigt wird, wurden von je vier Versuchs- und Kontrolltieren des Experimentes 4.3.8 je zwei Blutproben genommen und gaschromatographisch untersucht.

Probenaufbereitung:

Die Aufarbeitung der Proben erfolgte nach der von HORSTMANN 1982 beschriebenen Methode.

Ergebnisse: s. Tabelle Nr. 6 sowie Abbildung Nr. 19.

Tabelle Nr. 6: Nicotiningehalt in µg pro ml Blut (n=4)

Nicotintiere	Kontrolltiere	
70,8 ± 13,9	19,0 ± 8,4	p < 0,001

Die gefundenen Mengen entsprechen menschlichen Blutspiegeln nach Rauchen von 1 bis 2 Zigaretten (ISSAC u. RAND 1972). Der Decoct läßt somit die Aufnahme relevanter Nicotindosen aus der Trinkflüssigkeit unbeeinträchtigt. Weiterhin zeigen die Blutanalysen, daß ein sog. first pass Metabolismus die systemische Aufnahme des oral zugeführten Nicotins nicht (wesentlich) beeinträchtigt.

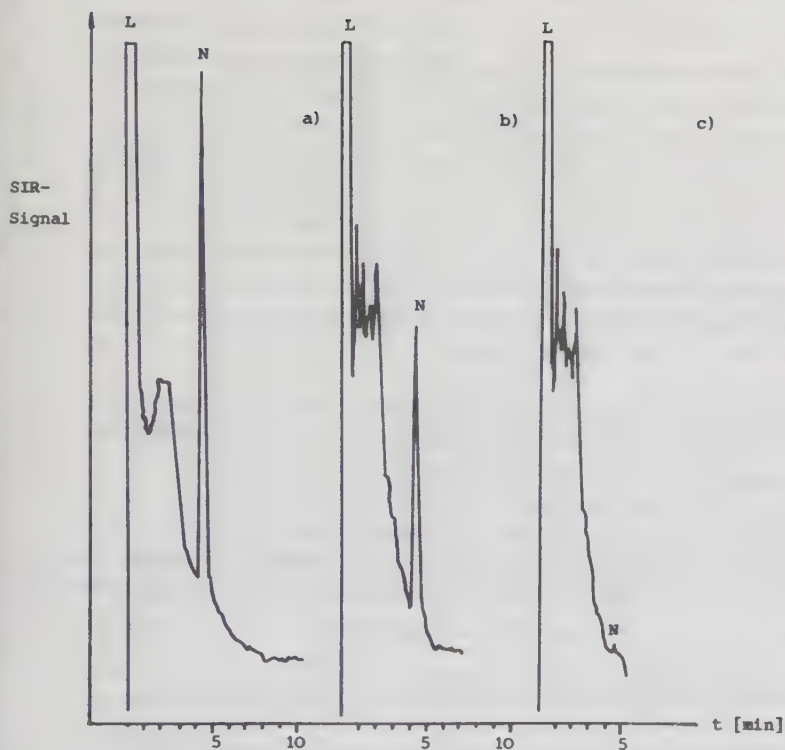


Abbildung Nr. 19: Chromatogramme von Probe, Standard und Leerwert

- a) Nicotin-Standard in reinem Lösungsmittel (6,3 ng in 3 μ l),
- b) Probe, aus dem Blut einer behandelten Ratte extrahiert (3 μ l),
- c) Leerwert, von einer unbehandelten Ratte stammend (3 μ l).

Der Lösungsmittel-(trans-1,2-Dichlorethylen-)Peak ist mit "L", der Nicotin-Peak mit "N" bezeichnet. Säulentemperatur 165° C.

7. Zusammenfassung

Chronische Untersuchungen des ingestiven Verhaltens und der Körpergewichtsbewegungen setzen eine möglichst gleichmäßige, den tatsächlichen Gegebenheiten entsprechende Versorgung der Körpergewebe mit der zu untersuchenden Substanz voraus. Bei kurzer bis ultrakurzer Wirkdauer - wie bei dem hier eingesetzten Nicotin - ist dies durch wiederholte Injektionen oder Zufuhr durch Transplantate nicht uneingeschränkt möglich. Es galt daher, eine den gesetzten Prämissen entsprechende Methode zu finden, mit der nicht nur Aussagen über Veränderungen während der chronischen Zufuhr, sondern auch während des Entzugs möglich sind.

Eine solche neue Methode wurde entwickelt und biologisch wie analytisch auf ihre Zuverlässigkeit geprüft. Durch den Einsatz eines besonderen Geschmackskorrigens¹ ist es möglich, Nicotin kontinuierlich über lange Zeit zuzuführen, ohne daß der Versuchsparameter Trinkmenge sekundär über Geschmacksaversion in Mitleidenschaft gezogen wird. Die Tiere weisen dabei Nicotin-Blutspiegel auf, die beim Menschen nach dem Rauchen von 1 bis 2 Zigaretten entsprechen.

Es ergaben sich folgende Resultate:

- Unter chronischer Nicotinzufuhr mit dem Trinkwasser, dem das Geschmackskorrigens Herba santa zugefügt wird, bleibt die Trinkmenge bei einschleichend gesteigerter Nicotinkonzentration unvermindert. Während der ersten 48 Stunden der Behandlung tritt sogar eine leichte Polydipsie auf.
- Die anorexigene Wirkung des Nicotins unterliegt einer scheinbaren Toleranzentwicklung und zeigt keinen zeitlichen und mengenmäßigen Bezug zu den Körpergewichtsbewegungen.

- Das Körpergewicht nicotinbehandelter Tiere sinkt immer unter das nichtbehandelter Tiere ab, auch wenn diese den gleichen Futterrestriktionen unterliegen. Es kommt zur Ausbildung eines neuen Niveaus.
- Nach dem Entzug stellt sich sogleich eine passagere Hyperphagie ein. Diese scheint kompensatorischer Natur zu sein, da sie auch bei den unbehandelten Referenztieren mit limitierter Nahrungsaufnahme auftritt.
- Parallel läuft eine Polydipsie, die bei Anbieten einer 0,1 % Saccharin-Lösung noch ausgeprägter als bei Leitungswasser ist und somit eine offensichtliche Vorliebe für diese süße Flüssigkeit widerspiegelt.
- Das Körpergewicht nicotinbehandelter Tiere steigt drastisch innerhalb der ersten 48 Stunden nach Entzug. Dieser Effekt ist unabhängig von der beobachteten Hyperphagie.

Diese Befunde wurden mit einschlägigen Literaturangaben und empirischen Erhebungen am Menschen verglichen und mögliche Ursachen diskutiert. Daraus lassen sich folgende Schlüsse ableiten:

- Die anorexigene und die adipsogene Wirkung des Nicotins beinhalten eine offensichtlich der Toleranz unterworfenene Komponente.
- Für Körpergewichtsbewegungen konnte eine solche Entwicklung nicht gezeigt werden.
- Plötzlicher Entzug ist offensichtlich mit einer Stoffwechseländerung verbunden; sekundär - eventuell als kompensatorischer Hilfsmechanismus - tritt eine Hyperphagie und -dipsie auf, die jedoch nicht ursächlich für die beobachtete Gewichtszunahme sind. Parallel dazu geht eine veränder-

te Reaktionsbereitschaft auf oropharyngeale Stimuli.

Diese an einem neuen Tiermodell erhobenen Daten ermöglichen es, die drei großen, aus den empirischen Erhebungen abgeleiteten Hypothesen der ingestiven, physiologischen und psychosozialen Veränderungen als maßgeblicher Ursache der Körpergewichtszunahme nach Aufgabe des Rauchens zu überprüfen und nach ihrer Bedeutung zu differenzieren.

8. Literaturverzeichnis

- (1) AHLSSKOG, J. E., B. G. HOEBEL:
Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain.
Science (Wash.) 182, 166 - 169 (1973).
- (2) AHLSSKOG, J. E., P. K. RANDALL, B. G. HOEBEL:
Hypothalamic hyperphagia: dissociation from hyperphagia following destruction of noradrenergic neurons.
Science (Wash.) 190, 399 - 401 (1975).
- (3) ALBERTS, J. R., B. G. GALEF:
Acute anosmia in the rat: a behavioral test of a peripherally-induced olfactory deficit.
Physiol. Behav. 6, 619 - 621 (1971).
- (4) ALI, B., S. KAUR, A. KUMAR, K. P. BHARGAVA:
Comparative evaluation of stimulatory effects of oral tobacco and nicotine consumption on hepatic microsomal N-demethylations.
Biochem. Pharmacol. 29, 3087 - 3092 (1980).
- (5) ANAND, B. K., J. R. BROBECK:
Hypothalamic control of food intake in rats and cats.
Yale J. Biol. Med. 24, 123 - 140 (1951).
- (6) ANDERSSON, K., K. FUXE, P. ENEROTH, J.-Å. GUSTAFSSON, L. F. AGNATI:
Mecamylamine induced blockade of nicotine induced inhibition of gonadotropin and TSH secretion and of nicotine induced increases of catecholamine turnover in the rat hypothalamus.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 479, 27 - 29 (1980).
- (7) ARMITAGE, A. K., C. T. DOLLERY, C. F. GEORGE, T. H. HOUSEMAN, P. J. LEWIS, D. M. TURNER:
Absorption and metabolism of nicotine by man during cigarette smoking.
Brit. J. Clin. Pharmacol. 1, 180 - 181 (1974).

- (8) ARMITAGE, A. K., G. H. HALL, C. F. MORRISON:
Pharmacological basis for the tobacco smoking habit.
Nature (Lond.) 217, 331 - 334 (1968).
- (9) ARMSTRONG, S.:
A chronometric approach to the study of feeding
behavior.
Neurosci. Behav. Rev. 4, 27 - 53 (1980).
- (10) ARMSTRONG, S., J. CLARKE, G. COLEMAN:
Light-dark variation in laboratory rat stomach and
small intestine content.
Physiol. Behav. 21, 785 - 788 (1978).
- (11) AVERETT, J. W.:
The effects of nicotine on weight increment, acti-
vity, food intake, and water intake in weanling
albino rats.
Diss. Abstr. 23, 2187 (1962).
- (12) BALFOUR, D. J. K.:
Studies on the biochemical and behavioural effects
of oral nicotine.
Arch. int. Pharmacodyn. 245, 95 - 103 (1980).
- (13) BALFOUR, D. J. K., M. E. M. BENWELL:
The effect of chronic nicotine administration and
withdrawal on 5-hydroxytryptamine synthesis and
uptake by rat brain synaptosomes.
Brit. J. Pharmacol. 74, 490 P (1980).
- (14) BECKER, R. F., J. E. KING:
Studies on nicotine absorption during pregnancy.
Amer. J. Obst. Gynec. 95, 515 - 522 (1966).
- (15) BECKETT, A. H., J. W. GORROD, P. JENNER:
The effect of smoking on nicotine metabolism in
vivo in man.
J. Pharm. Pharmacol. (Lond.) 23, 62 S - 67 S (1971).
- (16) BECKETT, A. H., D. M. TRIGGS:
Buccal absorption of basic drugs and its applica-
tion as an in vivo model of passive drug transfer
through lipid membranes.
J. Pharm. Pharmacol. (Lond.) 19, 31 S - 41 S (1967).

- (17) BEHREND, A., C. H. THIENES:
The development of tolerance to nicotine by rats.
J. Pharmacol. exp. Ther. 48, 317 - 325 (1933).
- (18) BEIDLER, L. M.:
Biophysics and chemistry of taste.
In: Carterette, E. C., M. P. Friedman (eds.),
Handbook of Perception, Vol. VI a, Academic Press,
New York 1978, p. 21 - 50.
- (19) BENWELL, M. E. M., D. J. K. BALFOUR:
Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles.
Psychopharmacology 63, 7 - 11 (1979).
- (20) BHAGAT, B.:
Effects of chronic administration of nicotine on storage and synthesis of noradrenaline in rat brain.
Brit. J. Pharmacol. 38, 86 - 92 (1970).
- (21) BHAGAT, B., W. v. BEAUMONT, M. S. ELLERT:
Effect of chronic administration of nicotine on metabolic responses and intestinal glucose transport.
In: Singh, J. M., H. Lal (eds.), Drug Addiction, Vol. 4, 127 - 136 (1974).
- (22) BIZZI, A., M. T. TACCONI, A. MEDEA, S. GARATTINI:
Some aspects of the effect of nicotine on plasma FFA and tissue triglycerides.
Pharmacology 7, 216 - 224 (1972).
- (23) BLACKBURN, H., J. BROZEK, R. L. TAYLOR:
Common circulatory measurements in smokers and non-smokers.
Circulation 22, 1122 (1960).
- (24) BLASS, E. M.:
Separation of cellular from extracellular controls of drinking in rats by frontal brain damage.
Science (Wash.) 162, 1501 - 1503 (1968).
- (25) BLITZER, P. H., A. A. RIMM, E. E. GIEFER:
The effect of cessation of smoking on body weight in 57032 women: cross-sectional and longitudinal analyses.
J. chron. Dis. 30, 415 - 429 (1977).

- (26) BOSSÉ, R., A. J. GARVEY, P. T. COSTA, Jr.:
Predictors of weight change following smoking
cessation.
Int. J. Addict. 15, 969 - 991 (1980).
- (27) BOOTH, D. A.:
Mechanism of action of norepinephrine in eliciting
an eating response on injection into the rat hypo-
thalamus.
J. Pharmacol. exp. Ther. 160, 336 - 348 (1968).
- (28) BOYLE, P. C., L. H. STORLIEN, R. E. KEESEY:
Increased efficiency of food utilization following
weight loss.
Physiol. Behav. 21, 261 - 264 (1978).
- (29) BRANTMARK, B., P. OHLIN, H. WESTLING:
Nicotine-containing chewing gum as an anti-smoking
aid.
Psychopharmacologia (Berl.) 31, 191 - 200 (1973).
- (30) BRAY, G. A.:
Metabolic obesity and brown adipose tissue.
Triangel 20, 145 - 149 (1981).
- (31) BREISCH, S. T., F. P. ZEMLAN, B. C. HOEBEL:
Hyperphagia and obesity following serotonin deple-
tion by intraventricular p-chlorophenylalanine.
Science (Wash.) 192, 382 - 385 (1976).
- (32) BROBECK, J. R.:
Food intake as a mechanism of temperature regula-
tions.
Yale J. Biol. Med. 20, 545 - 552 (1948).
- (33) BROZEK, J., A. KEYS:
Changes of body weight in normal men who stop
smoking cigarettes.
Science (Wash.) 125, 1203 (1957).
- (34) BRUNZELL, J. D., A. P. GOLDBERG, R. S. SCHWARTZ:
Cigarette smoking and adipose tissue lipoprotein
lipase.
Int. J. Obesity 4, 101 - 103 (1980).

- (35) BURN, J. H., L. H. TRUELOVE, I. BURN:
The antidiuretic action of nicotine and smoking.
Brit. med. J. 1, 403 - 406 (1945).
- (36) BURSE, R. L., G. D. BYNUM, K. B. PANDOLF,
R. F. GOLDMAN, E. A. H. SIMS, E. R. DANFORTH:
Increased appetite and unchanged metabolism upon
cessation of smoking with diet held constant.
Physiologist 18, 157 (1975).
- (37) BUSSE, W.:
Über die Beteiligung des Magendarmkanals als Er-
folgsorgan des vegetativen Nervensystems an der
Nicotiningewöhnung.
Z. ges. exp. Med. 118, 573 - 582 (1952).
- (38) BYLUND, D. B., S. H. SNYDER:
 β -adrenergic receptor binding in membrane prepara-
tions from mammalian brain.
Mol. Pharmacol. 12, 568 - 580 (1976).
- (39) CABANAC, M.:
Physiological role of pleasure.
Science (Wash.) 173, 1103 - 1107 (1971).
- (40) CARLISLE, H. J., E. STELLAR:
Caloric regulation and food preference in normal,
hyperphagic and aphagic rats.
J. comp. physiol. Psychol. 69, 107 - 114 (1969).
- (41) CATALANOTTO, F. A., C. LEFFINGWELL:
Early effects on desalivation upon fluid consump-
tion and taste acuity in the rat.
Behav. neural Biol. 25, 190 - 205 (1979).
- (42) CATALANOTTO, F. A., E. A. SWEENEY:
The effects of surgical desalivation of the rat
upon taste acuity.
Arch. Oral Biology 17, 1455 - 1465 (1972).
- (43) CATALANOTTO, F. A., E. A. SWEENEY:
Long term effects of selective desalivation on the
taste acuity in rats.
Arch. Oral Biology 18, 941 - 952 (1973).

- (44) CIZEK, L. J., M. R. NOCENTI:
Relationship between water and food ingestion in the rat.
Amer. J. Physiol. 208, 615 - 620 (1965).
- (45) CLARK, M. S. G.:
Self-administered nicotine solutions preferred to placebo by the rat.
Brit. J. Pharmacol. 35, 367 (1969).
- (46) CLASSEN, W., K. BÄTTIG:
Nikotinwirkungen auf Körpergewicht und Fressverhalten der Ratte.
Soz. Präventivmed. 21, 142 - 143 (1976).
- (47) CLASSEN, W., K. BÄTTIG:
Wirkung von Nikotin und Amphetamine auf die Regulation des Körpergewichts.
Soz. Präventivmed. 22, 197 - 198 (1977).
- (48) CLEARY, M. P., J. R. VASSELLI, M. R. C. GREENWOOD:
Development of obesity in Zucker obese (fafa) rat in absence of hyperphagia.
Amer. J. Physiol. 238, 284 - 292 (1980).
- (49) COMSTOCK, G. W., R. W. STONE:
Changes in body weight and subcutaneous fatness related to smoking habits.
Arch. environm. Health 24, 271 - 276 (1972).
- (50) CONTE-DEVOLOUX, B., G. ROUGON-RAPUZZI, Y. MILLET:
Dosage plasmatique radioimmunologique de la vasopressine: réponse à la stimulation par la nicotine.
Ann. Endocrinol. (Paris) 37, 291 - 292 (1976).
- (51) CRYER, P. E., M. W. HAYMOND, J. SANTIAGO, S. D. SHAH:
Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events.
New Engl. J. Med. 295, 573 - 577 (1976).
- (52) CURZON, G.
Tryptophan pyrrolase - a biochemical factor in depressive illness.
Brit. J. Psychiat. 115, 1367 - 1374 (1969).

- (53) DAHLSTRÖM, A., S. BÖÖJ, P.-O. HEIWALL,
P.-A. LARSSON:
The effect of chronic nicotine and withdrawal on
intranuclear dynamics of acetylcholin and related
enzymes in a preganglionic neuron system of the rat.
Acta Physiol. Scand. 110, 13 - 20 (1980).
- (54) DEUTSCH, J. A., H. S. KOOPMANS:
Hunger and Thirst.
In: Grenell, R. G., S. Gabay (eds.), *Biological
Foundations of Psychiatry*, Raven Press, New York
1976, p. 297 - 319.
- (55) DIXON, W. E., W. E. LEE:
Tolerance to nicotine.
Quart. J. exp. Physiol. 5, 373 - 383 (1912).
- (56) DOMINO, E. F.:
Electroencephalographic and behavioral arousal
effects of small doses of nicotine: a neuropsychopharmacological study.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 142, 216 - 244 (1967).
- (57) EPSTEIN, A. N.:
Oropharyngeal factors in feeding and drinking.
In: Code, C. E. (ed.), *Handbook of Physiology*,
Sect. 6, Vol. 1, *American Physiological Society*,
Washington, D. C. 1967.
- (58) EPSTEIN, A. N., J. T. FITZSIMONS, B. J. ROLLS:
Drinking induced by injection of angiotensin into
the brain of the rat.
J. Physiol. (Lond.) 210, 457 - 474 (1970).
- (59) EPSTEIN, A. N., D. SPECTOR, A. SAMMAN, C. GOLDBLUM:
Exaggerated prandial drinking in the rat without
salivary glands.
Nature (Lond.) 201, 1342 - 1343 (1964).
- (60) ERBACHER, K., P. GRUMBRECHT, A. LOESER:
Nicotin und innere Sekretion.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.
195, 121 - 142 (1940).

- (61) EVEN, P., S. NICOLAIDIS, M. J. MEILE:
Changes in efficiency of ingestants are a major factor of regulation of energetic balance.
In: Cioffi, L. A., W. P. T. James, T. B. van Itallie (eds.), The Body Weight Regulatory System, Raven Press, New York 1981, p. 115 - 124.
- (62) FALKEBORN, Y., C. LARSSON, A. NORDBERG:
Chronic nicotine exposure in rat: a behavioural and biochemical study of tolerance.
Drug and Alcohol Dependence 8, 51 - 60 (1981).
- (63) FISCHER, R., F. GRIFFIN:
Pharmacogenetic aspects of gustation.
Arzneimittelforschung 14, 673 - 686 (1964).
- (64) FISCHER, R., F. GRIFFIN, S. ENGLAND, S. M. GARN:
Taste thresholds and food dislikes.
Nature (Lond.) 191, 1328 (1961).
- (65) FLETCHER, C., R. DOLL:
A survey of doctor's attitudes to smoking.
Brit. J. prev. soc. Med. 23, 145 - 153 (1969).
- (66) FORDYCE, I. D.:
Olfaction test.
Brit. J. industr. Med. 18, 213 - 215 (1961).
- (67) FRIEDMAN, G. D., A. B. SIEGELAUB:
Changes after quitting cigarette smoking.
Circulation 61, 716 - 723 (1980).
- (68) FRITH, C. D.:
The effect of varying the nicotine content of cigarettes on human smoking behaviour.
Psychopharmacologia (Berl.) 19, 188 - 192 (1971).
- (69) FRÖHLICH, A.:
Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie.
Wien. klin. Wschr. 103, 883 - 886 (1991).
- (70) FURST, W. F., Jr., M. R. KARE:
The influence of pH on fluid tolerance and preferences.
Poultry Science 41, 71 - 77 (1962).

- (71) GANONG, W. F.:
Medizinische Physiologie.
2. Aufl., Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1972.
- (72) GARVEY, A. J., R. BOSSE, C. C. SELTZER:
Smoking, weight change, and age.
Arch. environm. Health 28, 327 - 329 (1974).
- (73) GESTELAND, R. C.:
The neural code: integrative neural mechanisms.
In: Carterette, E. C., M. P. Friedman (eds.),
Handbook of Perception, Vol. VI a, Academic Press,
New York 1978, p. 259 - 276.
- (74) GIMENEZ, M. S., B. C. JOHNSON:
Pair-feeding in the dietary control of glucose-6-
phosphate dehydrogenase.
J. Nutrition 111, 260 - 265 (1981).
- (75) GLAUSER, S. C., E. M. GLAUSER, M. M. REIDENBERG,
B. F. RUSY, R. J. TALLARIDA:
Metabolic changes associated with the cessation of
cigarette smoking.
Arch. environm. Health 20, 377 - 381 (1970).
- (76) GLAUSER, E. M., M. M. REIDENBERG, B. F. RUSY,
R. J. TALLARIDA:
Study explains post-smoker's pounds.
J. Amer. med. Assoc. 209, 1621 - 1622 (1969).
- (77) GLICK, ST. D., GREENSTEIN, ST.:
Pharmacological inhibition of eating, drinking and
prandial drinking.
Behav. Biol. 8, 55 - 61 (1973).
- (78) GOLDMAN, M. W., D. LEHR, E. FRIEDMAN
Antagonistic effects of α - and β -adrenergically
coded hypothalamic neurons on consummatory behavior
in the rat.
Nature (Lond.) 231, 453 - 455 (1971).
- (79) GORDON, T., W. B. KANNEL, T. R. DAWBER, D. MCGEE:
Changes associated with quitting cigarette smoking:
The Framingham Study.
Amer. Heart J. 90, 322 - 328 (1975).

- (80) GREENBERG, D. A., D. C. U'PRITCHARD, S. H. SNYDER:
 α -noradrenergic receptor binding in mammalian brain:
different labelling of agonist and antagonist
states.
Life Sci. 19, 69 - 76 (1976).
- (81) GREENWOOD, K., S. ARMSTRONG, G. COLEMAN:
Persistence of rat nocturnal feeding and drinking
during diurnal presentation of palatable diet.
Physiol. Behav. 24, 1119 - 1123 (1980).
- (82) GROSSMAN, S. P.:
Eating and drinking elicited by direct adrenergic
and cholinergic stimulation of the hypothalamus.
Science (Wash.) 132, 301 - 302 (1960).
- (83) GROSSMAN, S. P.:
Direct adrenergic and cholinergic stimulation of
hypothalamic mechanisms.
Amer. J. Physiol. 202, 872 - 882 (1962).
- (84) GSELL, O.:
Warum kommt es nach Aufgabe des Rauchens zu Ge-
wichtszunahme?
Med. Klin. 59, 1528 (1964).
- (85) GÜLKER, H., H. HEUER:
Untersuchungen zur Wirkung von Nicotin auf Hämody-
namik und Sauerstoffverbrauch des Herzens nach
akuter und chronischer Sympathikolyse und nach
Atropin.
Arzneimittelforschung 31, 48 - 53 (1981).
- (86) GUILLEMIN, R.:
Paper presented at meeting of Endocrinological
Society Miami Beach.
Zit. n. Margules, D. L., B. Moisset, M. J. Lewis,
H. Shibuya, C. B. Pert: β -endorphin is associated
with overeating in genetically obese mice (ob/ob)
and rats (fa/fa).
Science (Wash.) 202, 988 - 991 (1978).

- (87) HÄGGENDAHL, J., M. HENNING:
Effect of chronically administered nicotine on axonal transport of dopamine- β -hydroxylase in peripheral adrenergic neurons and on blood pressure and heart rate in the rat.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 479, 35 - 38 (1980).
- (88) HAGERS Handbuch der Pharmazeutischen Praxis.
4. Bd., Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1973.
- (89) HALL, G. H.:
Effects of nicotine and tobacco smoke on the electrical activity of the cerebral cortex and olfactory bulb.
Brit. J. Pharmacol. 38, 271 - 286 (1970).
- (90) HALL, G. H., D. M. TURNER:
Effects of nicotine on the release of ^3H -noradrenaline from the hypothalamus.
Biochem. Pharmacol. 21, 1829 - 1838 (1972).
- (91) HAMMOND, E. C., C. PERCY:
Ex-Smokers.
N. Y. State J. Med. 58, 2956 - 2959 (1958).
- (92) HARRIS, L., J. CLAY, F. HARGREAVES, A. WARD:
Appetite and choice of diet. The ability of vitamin B deficient rats to discriminate between diets containing and lacking the vitamins.
Proc. Roy. Soc. Med. (Lond.) 113, 161 - 190 (1933).
- (93) HARWOOD, D., D. M. VOWLES:
Forebrain stimulation and feeding behavior in the ring dove (*Streptopelia risoria*).
J. comp. physiol. Psychol. 62, 388 - 396 (1966).
- (94) HENSCHLER, D.:
Tabak, Stoffwechselwirkungen.
In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummel (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 3. Aufl., Bibliographisches Institut Mannheim 1980.
- (95) HETHERINGTON, A. W., S. W. RANSON:
The relation of various hypothalamic lesions to adiposity in the rat.
J. comp. Neurol. 76, 475 - 499 (1942).

- (96) HICKEY, N., R. MULCAHY:
Effect of cessation of smoking on body weight
after myocardial infarction.
Amer. J. Clin. Nutr. 26, 385 - 386 (1973).
- (97) HIGGINS, M. W., M. KJELSBORG:
Characteristics of smokers and nonsmokers in
Tecumseh, Michigan. II. The distribution of selected
physical measurements and physiologic variables and
the prevalence of certain diseases in smokers and
nonsmokers.
Amer. J. Epid. 86, 60 - 77 (1967).
- (98) HIMMS-HAGEN, J.:
Sympathetic regulation of the metabolism.
Pharmacol. Rev. 19, 368 - 374 (1967).
- (99) HIRAYAMA, T.:
Non-smoking wives of heavy smokers have a higher
risk of lung cancer: a study from Japan.
Brit. med. J. 282, 183 - 185 (1981).
- (100) HJERMANN, I., A. HELGELAND, I. HOLME,
P. G. LUND-LARSEN, P. LEREN:
The intercorrelation of serum cholesterol, cigarette
smoking and body weight.
Acta med. Scand. 200, 479 - 485 (1976).
- (101) HOPPE, H. A.:
Drogenkunde.
7. Aufl., Cram, de Gruyter & Co., Hamburg 1958.
- (102) HORSTMANN, M.:
Ein implantierbares Abgabesystem für Nicotin und
seine Eignung zur Untersuchung von chronischen
Nicotinwirkungen im Tierversuch.
Inaugural-Dissertation. Med. Fakultät Münster 1982.
- (103) ISAAC, P. F., M. J. RAND:
Cigarette smoking and plasma levels of nicotine.
Nature (Lond.) 236, 308 - 310 (1972).
- (104) JACOBS, H. L., K. N. SHARMA:
Taste versus calories: sensory and metabolic signals
in the control of food intake.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 157, 1084 - 1125 (1969).

- (105) JAFFE, J. H.:
Nicotine and tobacco.
In: Goodman, L. S., A. Gilman (eds.), The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition, MacMillan, New York 1980, 557 - 560.
- (106) JAFFE, J. H., M. E. JARVIK:
Tobacco use and tobacco use disorder.
In: Lipton (ed.), Psychopharmacology: A Generation of Progress, Raven Press, New York 1978, p. 1665 - 1676.
- (107) JARVIK, M. E.:
Biological factors underlying the smoking habit.
In: Research on Smoking Behavior. National Institute of Drug Abuse, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, NIDA Research Monograph No. 17, Washington 1977.
- (108) JOHNSTON, L. M.:
Tobacco smoking and nicotine.
Lancet 2, 742 (1942).
- (109) KAKOLEWSKI, J. W., E. DEAUX, J. CHRISTENSEN, B. CASE:
Diurnal patterns in water and food intake and body weight changes in rats with hypothalamic lesions.
Amer. J. Physiol. 221, 711 - 718 (1971).
- (110) KALANT, H., A. E. LE BLANC, R. J. GIBBINS:
Tolerance to, and dependence on, some non-opiate psychotropic drugs.
Pharmacol. Rev. 23, 135 - 191 (1971).
- (111) KAPLAN, A. R., W. POWELL, R. FISCHER
(unpublished data)
In: Fischer, R., F. Griffin, A. R. Kaplan, Taste thresholds, cigarette smoking, and food dislikes, Med. exp. 9, 151 - 167 (1963).
- (112) KARE, M. R., M. S. FICKEN:
Comparative studies on the sense of taste.
In: Zotterman, Y. (ed.), Olfaction and Taste. Oxford, Pergamon Press 1963, p. 285 - 297.

- (113) KARVONEN, M., E. ORMA, A. KEYS, F. FIDANZA,
J. BROZEK:
Cigarette smoking, serum-cholesterol, blood-pressure,
and body fatness.
Lancet 1, 492 - 494 (1959).
- (114) KENNEDY, G. C.:
The role of depot fat in the hypothalamic control
of food intake in the rat.
Proc. Roy. Soc. Med. (Lond.) 140, 578 - 592 (1953).
- (115) KERSHBAUM, A., D. J. PAPAJOHN, S. BELLET,
M. HIRABAYASHI, H. SHAFIHA:
Effect of smoking and nicotine on adrenocortical
secretion.
J. Amer. med. Assoc. 203, 275 - 278 (1968).
- (116) KHOSLA, T., C. R. LOWE:
Obesity and smoking habits.
Brit. med. J. 4, 10 - 13 (1971).
- (117) KING, B. M.:
A re-examination of the ventromedial hypothalamic
paradox.
Neurosci. Behav. Rev. 4, 151 - 160 (1980).
- (118) KOIZUMI, K., H. NISHINO:
Circadian and other rhythmic activity of neurones
in the ventromedial nuclei and lateral hypotha-
lamic area.
J. Physiol. (Lond.) 263, 331 - 356 (1976).
- (119) KOOPMANS, H. S., J. A. DEUTSCH, P. J. BRANSON:
The effect of cholecystokinin-pancreozymin on
hunger and thirst in mice.
Behav. Biol. 7, 441 - 444 (1972).
- (120) KOPCZYNSKI, J.:
Height and weight of adults in Cracow.
Epidemiol. Noninfectious Dis. 26, 452 - 464 (1972).
- (121) KOZLOWSKI, L. T.:
The role of nicotine in the maintained use of
cigarettes.
Drug Merchandising 1980, 36 - 43 (1980).

- (122) KRAL, P. A., V. V. ST. OMER:
β-adrenergic receptor involvement in the mediation of learned taste aversions.
Psychopharmacologia (Berl.) 26, 79 - 83 (1972).
- (123) KRATZ, C., D. LEVITSKY:
The role of a noxious taste in determining food intake in the rat.
Physiol. Behav. 24, 1027 - 1030 (1980).
- (124) KREUTZIGER, H., H. HEINECKER, F. KEMPER:
Über den Einfluß des Zigarettenrauchens auf den Kreislauf.
Z. Kreislaufforsch. 44, 879 - 888 (1955).
- (125) KROUS, H. F., G. A. CAMPBELL, M. W. FOWLER, A. C. CATRON, J. P. FARBER:
Maternal nicotine administration and fetal brain stem damage: a rat model with implications for sudden infant death syndrome.
Amer. J. Obst. Gynec. 140, 743 - 746 (1981).
- (126) KRUK, Z. L.:
Dopamine and 5-hydroxytryptamine inhibit feeding in rats.
Nature (Lond.) 246, 52 - 53 (1973).
- (127) KRUT, L. H., M. J. PERRIN, B. BRONTE-STEWART:
Taste perception in smokers and non-smokers.
Brit. med. J. 1, 384 - 387 (1961).
- (128) KULKOSKY, P. J., N. W. CORNELL:
Free-choice ethanol intake and ethanol metabolism in the hamster and rat.
Pharmacol. Biochem. Behav. 11, 439 - 444 (1979).
- (129) LANGLEY, J. N., W. L. DICKINSON:
On the local paralysis of peripheral ganglia and on the connexion of the different classes of nerve fibres with them.
Proc. Roy. Soc. Med. (Lond.) 46, 423 - 431 (1889).
- (130) LARSON, P. S., H. B. HAAG, H. SILVETTE:
Tobacco - Experimental and Clinical Studies.
Williams & Wilkins, Baltimore 1961.

- (131) LARSON, P. S., H. SILVETTE:
Medical uses of tobacco (past and present).
In: v. Euler, U. S. (ed.), Tobacco Alkaloids and
Related Compounds. Proceedings of the Fourth Inter-
national Symposium held at the Wenner-Gren Center,
Stockholm 1964.
Pergamon Press, Oxford/London/Edinburgh/New York/
Paris/Frankfurt 1965, p. 3 - 13.
- (132) LARSON, P. S., H. SILVETTE:
Tobacco - Experimental and Clinical Studies,
Supplement II.
Williams & Wilkins, Baltimore 1971.
- (133) LARSSON, P.-A., A. DAHLSTRÖM, P.-O. HEIWALL,
S. BÖÖJ:
The effect of chronic nicotine and withdrawal on
intraaxonal transport of acetylcholine and related
enzymes in sciatic nerve of the rat.
J. Neural Transmission 47, 243 - 251 (1980).
- (134) LARUE, C., J. LE MAGNEN:
Effect of the removal of olfactory bulbs upon
hyperphagia and obesity induced by rats by VMH
lesion.
Physiol. Behav. 5, 509 - 513 (1970).
- (135) LAURENCE, D. R., P. N. BENNETT:
Clinical Pharmacology.
5th ed., Churchill Livingstone, Edinburgh/London/
New York 1980.
- (136) LEIBOWITZ, S. F.:
Reciprocal hunger-regulating circuits involving
 α - and β -adrenergic receptors located, respectively,
in the ventromedial and lateral hypothalamus.
Proc. nat. Acad. Sci. (New York) 67 (2), 1063 -
1070 (1970 a).
- (137) LEIBOWITZ, S. F.:
Hypothalamic δ -adrenergic "satiety" system antago-
nizes an α -adrenergic "hunger" system in the rat.
Nature (Lond.) 226, 963 - 964 (1970 b).

- (138) LEIBOWITZ, S. F.:
Hypothalamic α - and β -adrenergic systems regulate both thirst and hunger in the rat.
Proc. nat. Acad. Sci. (New York) 68, 332 - 334 (1971).
- (139) LEIBOWITZ, S. F.:
Pharmacol. Biochem. Beh. 8, 163 (1978).
Zit. n. Myers, R. D., M. L. McCaleb:
Feeding: satiety signal from intestine triggers brain's noradrenergic mechanism.
Science (Wash.) 209, 1035 - 1037 (1980).
- (140) LEWIN, L.:
Phantastica.
2. Aufl., G. Stilke, Berlin 1927.
- (141) LICKINT, F.:
Tabak und Organismus. Handbuch der gesamten Tabak-
kunde.
Hippokrates, Stuttgart 1939.
- (142) LINCOLN, J. E.:
Weight gain after cessation of smoking.
J. Amer. med. Assoc. 210, 1765 (1969).
- (143) LINCOLN, J. E.:
Relation of income to body weight in cigarette
smokers and nonsmokers.
J. Amer. med. Assoc. 214, 1121 (1970).
- (144) LITTLE, C. C.:
Why do people think that quitting smoking affects
their appetite or weight?
Apothecary, Special No., p. N - 55 (1964).
- (145) LORDEN, J. F., G. A. OLTMANS, D. L. MARGULES:
Central catecholamine levels in genetically obese
mice (ob/ob and db/db).
Brain Res. 96, 390 - 394 (1975).
- (146) MARGULES, D. L.:
 α -adrenergic receptors in hypothalamus for supres-
sion of feeding behavior by satiety.
J. comp. physiol. Psychol. 73, 1 - 12 (1970 a).

- (147) MARGULES, D. L.:
 β -adrenergic receptors in hypothalamus for learned and unlearned taste-aversion.
J. comp. physiol. Psychol. 73, 13 (1970 b).
- (148) MARGULES, D. L.:
Beta-endorphin and endoloxone: hormones of the autonomic nervous system for the conservation or expenditure of bodily resources and energy in anticipation of famine or feast.
Neurosci. Behav. Rev. 3, 155 - 162 (1979).
- (149) MARGULES, D. L., M. J. LEWIS, J. A. DRAGOVICH, A. S. MARGULES:
Hypothalamic norepinephrine: circadian rhythms and the control of feeding behavior.
Science (Wash.) 178, 640 - 643 (1972).
- (150) MARGULES, D. L., B. MOISSET, M. J. LEWIS, H. SHIBUYA, C. B. PERT:
 β -endorphin is associated with overeating in genetically obese mice (ob/ob) and rats (fa/fa).
Science (Wash.) 202, 988 - 991 (1978).
- (151) MARTIN, B. R., M. D. ACETO:
Nicotine binding sites and their localization in the central nervous system.
Neurosci. Biobehav. Rev. 5, 473 - 478 (1981).
- (152) MARTINDALE:
The Extra Pharmacopoeia.
22nd ed., Pharmaceutical Press, London 1941.
- (153) MATTILA, M. J., L. SAARNIVAARA:
Changes in the brain catecholamines after the chronic treatment of rats with nicotine or morphine.
Farmaceut. Aikakauslehti. 76, 287 - 293 (1967).
- (154) MAURON, C. H., J. J. WURTMAN, R. J. WURTMAN:
Clonidine increases food and protein consumption in rats.
Lief Sci. 27, 781 - 791 (1980).
- (155) MAYER, J.:
Glucostatic mechanism of regulation of food intake.
New Engl. J. Med. 249, 13 - 16 (1953).

- (156) MAYER, J., R. J. BARNETT:
Obesity following unilateral hypothalamic lesions
in rats.
Science (Wash.) 121, 599 - 600 (1955).
- (157) V. MAYERSBACH, H.:
Time - a key in experimental and practical medicine.
Arch. Toxicol. 36, 185 - 216 (1976).
- (158) McCLOY, J., R. F. McCLOY:
Enkephalins, hunger and obesity.
Lancet 2, 156 (1979).
- (159) MELANDER, A., E. NORDENSKJÖLD, B. LUNDE,
J. THORELL:
Influence of smoking on thyroid activity.
Acta med. Scand. 209, 41 - 43 (1981).
- (160) MERTZ, D. P.:
Über die Wirkung von Nicotin auf den Harnkonzentrierungsmechanismus.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 242, 247 - 260 (1961).
- (161) MILLER, M. G.:
Trigeminal deafferentation and ingestive behavior
in rats.
J. comp. physiol. Psychol. 95, 252 - 269 (1981).
- (162) MILLER, N. E.:
Chemical coding of behavior in the brain.
Science (Wash.) 148, 328 - 338 (1965).
- (163) MILLER, N. E., K. S. GOTTESMAN, N. EMERY:
Dose response to carbachol and norepinephrine in
rat hypothalamus.
Amer. J. Physiol. 206, 1384 - 1388 (1964).
- (164) MILTON, A. S.:
The effect of nicotine on blood glucose levels and
plasma non-esterified fatty acid levels in the
intact and adrenalectomized cat.
Brit. J. Pharmacol. 26, 256 - 263 (1966).

- (165) MOGENSEN, G. J.:
Hypothalamic and other neural mechanisms for the control of food and water intakes.
In: Veale, W. L., K. Lederis (eds.), Current Studies of Hypothalamic Function, Vol. 2, Karger, Basel 1978, p. 93 - 106.
- (166) MOHR, B.:
Hypertrophie der Hypophysis cerebri und dadurch bedingter Druck auf die Hirngrundfläche, insbesondere auf die Sehnerven, das Chiasma derselben und den linksseitigen Hirnschenkel.
Wschr. Ges. Heilk. 6, 565 - 571 (1840).
- (167) MOOK, D. G., C. L. CSEH:
Release of feeding by the sweet taste in rats: The influence of body weight.
Appetite 2, 15 - 34 (1981).
- (168) MORLEY, J. E., A. S. LEVINE, S. S. MURRAY:
Flavour modulates the antidipsogenic effect of substance P.
Brain Res. 226, 334 - 338 (1981).
- (169) MORRIS, P., G. J. MOGENSEN:
Dissociation of nocturnal feeding and drinking behavior in the rat.
Behav. neural Biol. 30, 299 - 311 (1980).
- (170) MORRISON, C. F., J. A. STEPHENSON:
The occurrence of tolerance to a central depressant effect of nicotine.
Brit. J. Pharmacol. 45, 151 - 156 (1972).
- (171) MROSOVSKY, N., T. L. POWLEY:
Set points for body weight and fat.
Behav. Biol. 20, 205 - 223 (1977).
- (172) MÜNSTER, G., K. BÄTTIG:
Nicotine-induced hypophagia and hypodipsia in deprived and in hypothalamically stimulated rats.
Psychopharmacologia (Berl.) 41, 211 - 217 (1975).

- (173) MURPHREE, H. B., R. E. SCHULTZ:
Abstinence effects in smokers.
Fed. Proc. 27, 220 (1968).
- (174) MYERS, R. D.:
Brain mechanisms in the control of feeding: a new
neurochemical profile theory.
Pharmacol. Biochem. Behav. 3, 75 - 83 (1975).
- (175) MYERS, R. D., M. L. McCALEB:
Feeding: satiety signal from intestine triggers
brain's noradrenergic mechanism.
Science (Wash.) 209, 1035 - 1037 (1980).
- (176) NANCE, D. M., R. A. GORSKI
Neurohormonal determinants of sex differences in
the hypothalamic regulation of feeding behavior
and body weight in the rat.
Pharmacol. Biochem. Behav. 3, 155 - 162 (1975).
- (177) NAQUIRA, D., L. ARQUEROS:
Water intake in rats affected by addition of nicotine
to drinking water.
Acta physiol. Lat. Amer. 28, 73 - 76 (1978).
- (178) NAQUIRA, D., E. ZUNINO, L. ARQUEROS, O. H. VIVEROS:
Chronic effects of nicotine on catecholamine
synthesizing enzymes in rats.
Eur. J. Pharmacol. 47, 227 - 229 (1978).
- (179) NOVIN, D., D. A. VANDERWEELE, M. REZEK:
Infusion of 2-deoxy-D-glucose into the hepaticpor-
tal system causes eating: evidence for peripheral
glucoreceptors.
Science (Wash.) 181, 858 - 860 (1972).
- (180) OATLEY, K.:
Dissociation of the circadian drinking pattern from
eating.
Nature (Lond.) 229, 494 - 496 (1971).
- (181) OFFICE ON SMOKING AND HEALTH (Eds.):
Highlights of the Surgeon General's Report on
Smoking and Health.
Med. Bull. 39, No. 1, 60 - 69 (1979).

- (182) OHNE VERFASSEN:
Lancet 1, 1348 (1957).
- (183) OKAMOTO, M., D. J. HINMAN, L. M. AARONSON:
Comparison of ethanol and barbiturate physical dependence.
J. Pharmacol. exp. Ther. 218, 701 - 708 (1981).
- (184) OOMURA, Y., T. ONO, H. OYAMA, M. J. WAYNER:
Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus.
Nature (Lond.) 222, 282 - 284 (1969).
- (185) OPITZ, K.:
Wirkungen psychotroper Substanzen auf den Stoffwechsel I.
Arzneimittelforschung 12, 333 - 340 (1962).
- (186) OPITZ, K.:
Spezialkäfig für die Messung der Nahrungsaufnahme von Ratten.
Arzneimittelforschung 15, 190 (1965).
- (187) OPITZ, K.:
Anorexigene Phenylalkylamine und Serotoninstoffwechsel.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pharmak. u. Path. 259, 56 - 65 (1967).
- (188) OPITZ, K.:
Tachyphylaxie, Gewöhnung und Sucht bei Amphetaminen und Ephedrin.
Internist. Praxis 13, 527 - 534 (1973).
- (189) OPITZ, K., A. LOESER:
Appetitzüglers-Wirkungen nach Ausfall der Ovarialfunktion.
Arzneimittelforschung 14, 968 - 969 (1964).
- (190) PANKSEPP, J., D. A. BOOTH:
Decreased feeding after injections of amino-acids into the hypothalamus.
Nature (Lond.) 233, 341 - 342 (1971).

- (191) PANKSEPP, J., A. DICKINSON:
On the motivational deficits after medial hypothalamic lesions.
Physiol. Behav. 9, 609 - 614 (1972).
- (192) PANKSEPP, J., D. M. NANCE:
Insulin, glucose, and the hypothalamic regulation of feeding.
Physiol. Behav. 9, 447 - 451 (1972).
- (193) PENICAUD, L., J. LE MAGNEN:
Recovery of body weight following starvation or food restriction in rats.
Neurosci. Biobehav. Rev. 4, Suppl. 1, 47 - 52 (1980).
- (194) PERRIN, M. J., L. H. KRUT, B. BRONTE-STEWART:
Smoking and food preferences.
Brit. med. J. 1, 387 - 388 (1961).
- (195) PETERS, G.:
Mécanismes de réglage de l'ingestion d'eau.
J. Physiol. (Paris) 76, 295 - 322 (1980).
- (196) PETERS, D. A. V., H. TAUB, S. TANG:
Postnatal effects of maternal nicotine exposure.
Neurobehav. Toxicol. 1, 221 - 225 (1979).
- (197) PETERSON, D. J., L. H. LONERGAN:
Smoking and taste perception.
Arch. environ. Health 16, 219 - 222 (1968).
- (198) PFAFFMANN, C.:
Taste. Its sensory and motivating properties.
Amer. Scientist 52, 187 - 206 (1964).
- (199) PFAFFMANN, C.:
Biological and behavioral substrates of the sweet tooth.
In: Weiffenbach, J. M. (ed.), Taste and Development: The Genesis of Sweet Preference.
DHEW Publ. No. (NIH) 77 - 1068, U. S. Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, 1977, p. 3 - 24.

- (200) PINCHERLE, G.:
Obesity and smoking habits.
Brit. med. J. 4, 298 (1971).
- (201) PRIBRAM, K. H., M. BAGSHAW:
Further analysis of the temporal lobe syndrome
utilizing fronto-temporal ablations.
J. comp. Neurol. 99, 347 - 375 (1953).
- (202) RATZMANN, K. P., L. W. MEYER, D. RIEMER:
Untersuchungen zum Mechanismus der durch Nikotin
induzierten Lipolyse beim Menschen.
Z. inn. Med. 29, 410 - 413 (1974).
- (203) REEVES, A. G., F. PLUM:
Hyperphagia, rage, and dementia accompanying a
ventromedial hypothalamic neoplasm.
Archs. Neurol. 20, 616 - 624 (1969).
- (204) REIMANN, L., W. POSSELT:
Der Tabak. Seine Chemie und Physiologie.
In: Koenig, P., Die Entdeckung des reinen Nikotins,
Arthur Geist, Bremen 1940.
- (205) REINWEIN, D., K. IRMSCHER:
Untersuchung zur Wirkung von Rhodanid auf den Jod-
stoffwechsel der menschlichen Schilddrüse.
Acta Endocrinol. 49, 629 - 640 (1965).
- (206) RODIN, J.:
Implications of responsiveness to sweet taste for
obesity.
In: Weiffenbach, J. M. (ed.), Taste and Development:
The Genesis of Sweet Preference.
DHEW Publ. No. (NIH) 77 - 1068, U. S. Department of
Health, Education, and Welfare Public Health Service,
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland,
1977, p. 295 - 308.
- (207) ROGERS, Q. R., P. M. B. LEUNG:
The control of food intake: When and how are amino
acids involved?
In: Kare, M. R., O. Maller (eds.), The Chemical
Senses and Nutrition, Academic Press, New York 1977.

- (208) ROLLS, E. T., M. J. BURTON, F. MORA:
Hypothalamic neuronal responses associated with
the sight of food.
Brain Res. 111, 53 - 66 (1976).
- (209) ROMANO, C., A. GOLDSTEIN:
Stereospecific nicotine receptors on rat brain
membranes.
Science (Wash.) 210, 647 - 650 (1980).
- (210) ROSENBERG, J., N. L. BENOWITZ, P. JACOB,
K. M. WILSON:
Disposition kinetics and effects of intravenous
nicotine.
Clin. Pharmacol. Ther. 28, 517 - 522 (1980).
- (211) RUDDON, R. W., A. M. COHEN:
Alteration of enzyme activity in rat liver following
the acute and chronic administration of nicotine.
Toxicol. appl. Pharmacol. 16, 613 - 625 (1970).
- (212) RUSSELL, M. A. H.:
Tobacco smoking and nicotine dependence.
In: Gibbins (ed.), Research Advances in Alcohol
and Drug Problems, Vol. 3, Wiley & Sons, New York
1976, p. 1 - 47.
- (213) RUSSELL, M. A. H.:
Smoking problems: an overview.
In: Research on Smoking Behavior, National Insti-
tute of Drug Abuse, US Department of Health,
Education and Welfare Public Health Service
NIDA Research Monograph No. 17, Washington 1977.
- (214) RUSSELL, M. A. H., C. FEYERABEND:
Cigarette smoking: a dependence of highnicotine
boli.
Drug Metabol. Rev. 8, 29 - 57 (1978).
- (215) SALLE, A. J., G. J. JANN, L. G. WAYNE:
Studies on the antibacterial properties of
Eriodictyon californicum.
Arch. biochem. biophys. 32, 121 - 123 (1951).

- (216) SANGER, D. J.:
Nicotine and schedule-induced drinking in rats.
Pharmacol. Biochem. Behav. 8, 343 - 346 (1978).
- (217) SCHÄR, M.:
Gefährdung von Betriebsangehörigen durch Herz- und
Kreislaufkrankheiten.
Soz. Präventivmed. 14, 109 - 112 (1969).
- (218) SCHALLY, A. V., T. W. REDDING, H. W. LUCIEN,
J. MAYER:
Enterogastrone inhibits eating in fasted mice.
Science (Wash.) 157, 211 (1967).
- (219) SCHECHTER, M. D., P. G. COOK:
Nicotine-induced weight loss in rats without an
effect on appetite.
Eur. J. Pharmacol. 38, 63 - 69 (1976).
- (220) SCHECHTER, M. D., J. A. ROSENCRANS:
Behavioral tolerance to an effect of nicotine in
the rat.
Arch. int. Pharmacodyn. 195, 52 - 56 (1972).
- (221) SCHIEVELBEIN, H., E. WERLE, W. JACOBY:
Über die Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (Sero-
tonin) aus Geweben durch Nikotin.
Naturwissenschaften 48 (18), 602 - 603 (1961).
- (222) SCHIVELBUSCH, W.:
Die trockene Trunkenheit des Tabaks.
In: Völger, G. (Hrsg.), Rausch und Realität, Drogen
im Kulturvergleich.
Materialienband zu einer Ausstellung des Rauten-
strauch-Joest-Museums für Völkerkunde der Stadt
Köln, 1980.
- (223) SCHLUMM, E. C.:
Tabakmißbrauch und Hyperthyreodismus.
Zschr. klin. Med. 120, 648 - 653 (1932).
- (224) SCHMIDT, H., S. J. MOAK, W. G. VAN METER:
Atropine depression of food and water intake in
the rat.
Amer. J. Physiol. 192, 543 - 545 (1958).

- (225) SCHMITERLÖW, C. G., E. HANSSON, G. ANDERSSON,
L.-E. APPELGREN, P. C. HOFFMANN:
Distribution of nicotine in the central nervous
system.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 142, 2 - 14 (1967).
- (226) SCHMITTHENNER, J. E., J. B. HAFKENSCHIEL, I. FORTE,
C. RIEGEL:
The effects of nicotine on left ventricular work
and coronary blood flow.
Amer. J. med. Sci. 234, 487 - 488 (1957).
- (227) SCHULTE-DAXBÜCK, G., K. OPITZ:
Increased caffeine consumption following chronic
nicotine treatment in rats.
IRCS Medical Science 9, 1062 (1981).
- (228) SELLERS, E. M.:
Addictive drugs: disposition, tolerance, and depen-
dence interrelationships.
Drug Metabol. Rev. 8, 5 - 11 (1978).
- (229) SELTZER, C. C.:
Morphologic constitution and smoking.
J. Amer. med. Assoc. 183, 639 - 645 (1963).
- (230) SHIMAZU, T., S. OGASAWARA:
Effects of hypothalamic stimulation on glucone-
genesis and glycolysis in rat liver.
Amer. J. Physiol. 228, 1787 - 1793 (1975).
- (231) SHORE, L. E.:
A contribution to our knowledge of taste sensation.
J. Physiol. (Lond.) 13, 191 - 217 (1892).
- (232) SIMPSON, J. B., A. ROUTTENBERG:
Subfornical organ: Site of drinking elicited by
angiotensin II.
Science (Wash.) 181, 1172 - 1175 (1973).
- (233) SMITH, L. A., W. J. LANG:
Changes occurring in self administration of nicotine
by rats over a 28-day period.
Pharmacol. Biochem. Behav. 13, 215 - 220 (1980).

- (234) SOLLMANN, T.:
A Manual of Pharmacology and Its Applications to
Therapeutics and Toxicology.
7th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia and
London 1949.
- (235) SPOHR, U., K. HOFMANN, W. STECK, J. HARENBERG,
E. WALTER, N. HENGEN, J. AUGUSTIN, H. MÖRL,
A. KOCH, A. HORSCH, E. WEBER:
Evaluation of smoking-induced effects on sympathe-
tic, hemodynamic and metabolic variables with
respect to plasma nicotine and COHb levels.
Artherosclerosis 33, 271 - 283 (1979).
- (236) STATISTISCHES BUNDESAMT (Hrsg.):
Statistisches Jahrbuch 1981 für die Bundesrepublik
Deutschland.
Kohlhammer, Stuttgart/Mainz 1981.
- (237) STÅLHANDSKE, T., P. SLANINA:
Effect of nicotine treatment on the metabolism of
nicotine in the mouse liver in vitro.
Acta pharmacol. toxicol. (Kbh.) 28, 75 - 80 (1970).
- (238) STEFFENS, A. B.:
The evidence that humoral factors are involved in
the regulation of food intake and body weight.
Brain Res. Bull. 5 (Suppl. 4), 13 - 16 (1980).
- (239) STELLAR, E.:
The physiology of motivation.
Psychol. Rev. 61, 5 - 22 (1954).
- (240) STEPNEY, R.:
The Indian's revenge or drunk without drinking.
Practitioner 224, 109 - 111 (1980).
- (241) STOCK, K., E. WESTERMANN:
Biogene Amine im Fettgewebe.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak.
246, 15 - 16 (1963).
- (242) STOLERMAN, J. P., P. BUNKER, M. E. JARVIK:
Nicotine tolerance in rats; role of dose and dose
interval.
Psychopharmacology 34, 317 - 324 (1974).

- (243) STOLERMAN, J. P., T. GOLDFARB, R. PINK, M. E. JARVIK:
Influencing cigarette smoking with nicotine antagonists.
Psychopharmacology 28, 247 - 259 (1973).
- (244) STRUBBE, J. H., A. B. STEFFENS:
Rapid insulin release after ingestion of a meal
in the unanesthetized rat.
Amer. J. Physiol. 229, 1019 - 1022 (1975).
- (245) STUNKARD, A. J., T. B. VAN ITALLIE, B. B. REIS:
The mechanism of satiety: Effect of glucagon on
gastric hunger contractions in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (New York) 89, 258 -
261 (1955).
- (246) SURGEON GENERAL:
Smoking and Health.
U. S. Government Printing Office, Washington D. C.
1979.
- (247) SWINEFORD, O., Jr., L. OCHOTA:
Smoking and chronic respiratory disorders.
Annals of Allergy 16, 455 - 458 (1958).
- (248) TAYLOR, P.:
Ganglionic stimulating and blocking agents.
In: Goodman, L. S., A. Gilman (eds.), The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition,
MacMillan, New York 1980, p. 211 - 219.
- (249) TEITELBAUM, P.:
Sensory control of hypothalamic hyperphagia.
J. comp. physiol. Psychol. 48, 158 - 163 (1955).
- (250) TEITELBAUM, P., B. A. CAMPBELL:
Ingestion patterns in hyperphagic and normal rats.
J. comp. physiol. Psychol. 51, 135 - 141 (1958).
- (251) TOATES, F. M.:
The control of ingestive behaviour by internal and
external stimuli - a theoretical review.
Appetite 2, 35 - 50 (1981).

- (252) TRAHAIR, R. C. S.:
Giving up cigarettes: 222 case studies.
Med. J. Aust. 1967, 929 - 932 (1967).
- (253) TRAPNELL, J.:
Weight gain after cessation of smoking.
J. Amer. med. Assoc. 169, 1269 (1959).
- (254) TROJNAR, R.:
Badania układu adrenergicznego i metabolizmu
serotoniny u palaczy papierosów.
Polski tygodnik lekarski 31 (12), 473 - 476 (1976).
- (255) TURNER, D. M.:
Metabolism of small multiple doses of (¹⁴C) nicotine
in the cat.
Brit. J. Pharmacol. 41, 521 - 529 (1971).
- (256) TURNER, D. M.:
Influence of route of administration on metabolism
of [¹⁴C] nicotine in four species.
Xenobiotica 5, 553 - 561 (1975).
- (257) TYLER, V. E., L. R. BRADY, J. E. ROBBERS:
Pharmacognosy.
7th ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1976.
- (258) UNGERSTEDT, U.:
Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine-induced
degeneration of the nigro-striatal dopamine system.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 367, 95 - 122 (1971).
- (259) VANCE, W. B.:
Observations on the role of the salivary secretions
in the regulation of food and fluid intake in the
white rat.
Psychol. Monogr. 79, 1 - 22 (1965).
- (260) VOLLE, R. L., G. B. KOELLE:
Ganglionic stimulating and blocking agents.
In: Goodman, L. S., A. Gillman (eds.), The Pharma-
cological Basis of Therapeutics, 5th Ed.,
MacMillan, New York 1975, p. 565 - 574.

- (261) WADA, E., T. KISAKI, K. SAITO:
Autoxidation of nicotine.
Arch. Biochem. Biophys. 79, 124 - 130 (1959).
- (262) WALKER, D. W., N. R. REMLEY:
The relationships among percentage body weight loss,
circulating free fatty acids and consummatory
behavior in rats.
Physiol. Behav. 5, 301 - 309 (1970).
- (263) WALSH, L. L.:
Differences in food, water, and food-deprivation
water intake in 16 strains of rats.
J. comp. physiol. Psychol. 94, 775 - 781 (1980).
- (264) WEHMER, C.:
Die Pflanzenstoffe.
2. Bd., Gustav Fischer, Jena 1931, S. 1015
- (265) WENZEL, D. G., N. AZMEH:
Chronically administered nicotine and the blood
pressure of normotensive and renal hypertensive
rats.
Arch. int. Pharmacodyn. 187, 367 - 376 (1970).
- (266) WERLE, E., H. SCHIEVELBEIN:
Tabellen zur Toxikologie, Pharmakologie und Chemie
von Inhaltsstoffen des Tabaks und des Tabakrauchs.
Arzneimittelforschung 11, 1011 - 1016 u. 1149 -
1157 sowie 12, 202 - 206 (1961/62).
- (267) WERLE, E., E. USCHOLD:
Über fermentative Nikotinentgiftung durch tieri-
sches Gewebe.
Biochem. Z. 318, 531 - 537 (1948).
- (268) WEST, D. W., S. GRAHAM, M. SWANSON, G. WILKINSON:
Five year follow-up of a smoking withdrawal clinic
population.
Amer. J. Public Health 67, No. 6, 536 - 544 (1977).
- (269) WESTFALL, T. C., D. A. BRASE:
Studies on the mechanism of tolerance to nicotine-
induced elevations of urinary catecholamines.
Biochem. Pharmacol. 20, 1627 - 1635 (1971).

- (270) WILLIAMS, D. R., P. TEITELBAUM:
Some observations on the starvation resulting from lateral hypothalamic lesions.
J. comp. physiol. Psychol. 52, 458 - 465 (1959).
- (271) WORLD HEALTH ORGANISATION:
Smoking and Its Effects on Health.
World Health Organization Technical Report Series No. 568, Geneva 1975.
- (272) WURTMAN, J. J., R. J. WURTMAN:
Penfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing calorie intake by rats.
Science (Wash.) 198, 1178 - 1180 (1977).
- (273) WYNDER, E. L., P. L. KAUFMAN, R. L. LESSER:
A short-term follow-up study on ex-cigarette smokers.
Amer. Rev. resp. Dis. 96, 645 - 655 (1967).
- (274) WYRWICKA, W., C. DOBRZECKA:
Relationship between feeding and satiation centers of the hypothalamus.
Science (Wash.) 132, 805 - 806 (1960).
- (275) WYRWICKA, W., R. W. DOTY:
Feeding induced in cats by electrical stimulation of the brain stem.
Exp. Brain Res. 1, 152 - 160 (1966).
- (276) YAMAMOTO, J., K. NAGAI, H. KIMURA, K. IWATSUBO:
Nicotine and some carcinogens in special reference to the hepatic drug-metabolizing enzymes.
Jap. J. Pharmacol. 16, 183 - 190 (1966).
- (277) YANAGITA, T., K. ANDO, N. OINUMA, K. ISHIDA:
Intravenous Self-administration of Nicotine and an Attempt to Produce Smoking Behavior in Monkeys
Proceedings of 36th Annual Scientific Meeting of Committee on Problems of Drug Dependence, NRL - NSA, 1974, 567 - 578.

- (278) YOUNG, J., D. M. NANCE, R. A. GORSKI:
Sexual dimorphism in the regulation of caloric
intake and body weight of rats fed different diets.
Physiol. Behav. 23, 577 - 582 (1979).
- (279) ZOTTERMAN, Y.:
Species differences in the water taste.
Acta Physiol. Scand. 37, 60 - 70 (1956).

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Gisela Schulte-Daxböck, geb. Daxböck

Geburtsdatum und -ort: 24. Juli 1952 in Wuppertal

Eltern: Kaufmännischer Angestellter
Ludwig Daxböck und Frau Maria,
geb. Schotte

Familienstand: verheiratet seit dem 23. Dezember
1975 mit dem Akad. Oberrat Dr. rer.
pol. Karl-Werner Schulte

Schulbildung

1958 bis 1962 Kath. Volksschule in Wuppertal-
Elberfeld

1962 bis 1971 Erzbischöfliches Mädchengymnasium
St. Anna in Wuppertal-Elberfeld

Studium

WS 1971/72 bis Studium der Biologie an der Westf.
WS 1976/77 Wilhelms-Universität Münster

Diplomprüfung am 7. März 1977

Beruflicher Werdegang

Februar 1977 bis angestellte Lehrerin am Emsland-
Juni 1980 Gymnasium in Rheine

Oktober 1979 bis Verwalterin einer halben Wiss.
März 1982 Assistentenstelle am Institut für
Pharmakologie und Toxikologie
(Abteilung für Pharmakologie des
Stoffwechsels) der Westf. Wilhelms-
Universität Münster

10. Danksagung

Für die Überlassung des Themas, wertvolle Anregungen und fruchtbare Kritik möchte ich Herrn Prof. Dr. med. K. Opitz aufrichtig danken.

Zu danken habe ich auch Herrn Prof. Dr. med. F. H. Kemper, dem Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Münster, für die Schaffung der materiellen Voraussetzungen für diese Dissertation.

Herr Lebensmittelchemiker B. Beckermann und Herr Apotheker Dr. M. Horstmann haben mich bei den analytischen Untersuchungen, die technischen Assistentinnen Frau E. Middendorf und Frau A. Puklowski bei einigen operativen Eingriffen tatkräftig unterstützt; ihnen allen sei an dieser Stelle ebenfalls gedankt.

Nicht zuletzt gebührt meinem Mann herzlicher Dank für seine Geduld, die moralische Unterstützung sowie den unermüdlichen Einsatz, womit er die Fertigstellung dieser Dissertation erst ermöglichte.

